

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

**Polimorfismos genéticos humanos y adicción a drogas de abuso:
implicación del SNP C385 del gen *FAAH* en el consumo de riesgo de
alcohol en jóvenes adultos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Kora-Mareen K. Bühler

Director

José Antonio López Moreno

Madrid, 2014

TESIS DOCTORAL

POLIMORFISMOS GENÉTICOS HUMANOS Y ADICCIÓN A DROGAS DE ABUSO:

IMPLICACIÓN DEL SNP C385A DEL GEN *FAAH* EN EL
CONSUMO DE RIESGO DE ALCOHOL EN JÓVENES
ADULTOS

Kora-Mareen K. Bühler

Dirigido por:
Dr. Jose Antonio López Moreno



Esta Tesis fue financiada por la Secretaría del Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación del Ministerio de Economía y Competitividad mediante el proyecto SAF2011-26818 concedido al Dr. Jose Antonio López Moreno

A ti, a mí y a nosotros

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mi director de Tesis, Dr. Jose Antonio López Moreno, por la confianza que ha depositado en mí en todo momento, por su paciencia y por enseñarme el mundo de la ciencia. También quiero agradecer al Dr. Evelio Huertas por su apoyo y ayuda en dar mis primeros pasos en la investigación.

A mis compañeros de laboratorio Javi, Rubén, Elena, Isa, Alex, y en especial a Víctor, por su amistad, por estar siempre ha estado allí dispuesto a ayudarme y por todos estos buenos (y no tan buenos) momentos que hemos compartido juntos durante estos últimos cuatro años. A mi amiga Carmen, por seguir siendo mi amiga a pesar de que casi nunca tengo tiempo para vernos.

A mi familia, que siempre me ha apoyado, animándome a seguir mi camino y haciendo todo lo posible para ayudarme a llegar hasta aquí. Todo esto solamente ha podido ser posible gracias a vosotros. (*Ganz besonders danke ich meiner Familie, die mich immer unterstützt hat, mich immer wieder ermutigt hat meinen Weg zu gehen und alles mögliche getan hat damit ich es bis hierher schaffe. Das hier war nur möglich Dank euch*).

A los estudiantes universitarios que han participado en los estudios que han formado esta tesis doctoral, tanto a aquellos estudiantes de grado que voluntariamente nos han prestado su tiempo y su ADN, como a aquellos estudiantes de máster que han colaborado en la búsqueda bibliográfica.

A todos las demás personas que de una forma u otra han aportado su granito de arena a este trabajo: a Prof. Dr. Boerne, por su inspiración; a Prof. Dr. Hans Stollenwerk por despertar mi interés en la investigación; a mis maestros de EGB, mis profesores de secundaria y mis docentes de la Universidad de las Islas Baleares y de la Universidad Complutense de Madrid.

Y finalmente te agradezco a ti, simplemente por ser tú.

So long, and thanks for all the fish!

ABREVIATURAS

2-AG	2-araquidonilglicerol
5-HT ₃	Receptores serotoninérgicos 5-hidroxitriptamina de tipo 3
α5nAChR	Subunidad alfa 5 del receptor nicotínico de acetilcolina
β2nAChR	Subunidad beta 2 del receptor nicotínico de acetilcolina
acetil CoA	Acetil Coenzima A
ADH	Enzima alcohol deshidrogenasa
<i>ADH1B</i>	Gen que codifica para la enzima ADH de tipo 1B
<i>ADH1C</i>	Gen que codifica para la enzima ADH de tipo 1C
<i>ADH4</i>	Gen que codifica para la enzima ADH de tipo 4
<i>ADH7</i>	Gen que codifica para la enzima ADH de tipo 7
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEA	Anandamida
AGR	Base de datos Addiction GWAS Research
ALDH	Enzima acetaldehído deshidrogenasa
<i>ALDH2</i>	Gen que codifica para la enzima ALDH de tipo 2
<i>ANKK1</i>	Gen que codifica para la Ankirin repeat and kinase domain 1
APA	Asociación Americana de Psiquiatría
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
Asn	Asparagina
Asp	Aspartato
ATV	Área tegmental ventral
BOLD	Dependiente del nivel de oxígeno en la sangre
CB1	Receptor cannabinoide 1
CB2	Receptor cannabinoide 2
CBD	Cannabidiol

CDCV	Hipótesis de enfermedades comunes - variantes comunes
CDRV	Hipótesis de enfermedades comunes - variantes raras
<i>CHRNA5</i>	Gen que codifica para subunidad alfa 5 del receptor nicotínico
<i>CHRNA3</i>	Gen que codifica para subunidad alfa 3 del receptor nicotínico
<i>CHRNA4</i>	Gen que codifica para subunidad beta 4 del receptor nicotínico
CIE-10	Clasificación internacional de enfermedades, décima versión
<i>CNR1</i>	Gen que codifica para el receptor cannabinoide 1
COMT	Enzima catecol-o-metiltransferasa
<i>COMT</i>	Gen que codifica la enzima catecol-o-metiltransferasa
CRF	Factor de liberación de corticotropina
D2	Receptor de dopaminérgico 2
dbSNP	Base de datos de Polimorfismos de un solo nucleótido
<i>DRD2</i>	Gen que codifica para el receptor de dopaminérgico 2
DSM-III-R	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, tercera versión revisada
DSM-IV	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta versión
DSM-V	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta versión
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EVA	Escala visual análoga
FAAH	Enzima ácido graso amidohidrolasa
<i>FAAH</i>	Gen que codifica para la enzima ácido graso amidohidrolasa
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Gamma-aminobutírico
GABA _A	Receptores ácido gamma-aminobutírico de tipo A
<i>GABRA2</i>	Gen que codifica para la subunidad alfa 2 del receptor GABA
GIRKs	Canales de potasio de rectificación interna acoplados a proteínas G

GPR-55	Receptor acoplado a proteína G 55
GPR-119	Receptor acoplado a proteína G 19
GWAS	Estudios de asociación del genoma completo
IAPS	Sistema internacional de imágenes afectivas
Indels	Variantes de inserciones-delecciones
LD	Desequilibrio de ligamiento
MAF	Frecuencia del alelo minoritario
MAGL	Enzima monoacilglicerol lipasa
MAPK	Proteína kinasa activada por mitógenos
MB-COMT	Forma larga ligada a membrana de la enzima catecol-o-metiltransferasa
MEOS	Sistema microsomal oxidativo del etanol
MOR	Receptor opioide mu
nAChRs	Receptores nicotínicos de acetilcolina
NAAA	Ácido amida N-aciletanolamina
NAD ⁺	Coenzima nicotinamida adenina dinucleótido
NADA	N-araquidonil-dopamina
NADH	Nicotinamida adenina dinucleótido reducida
NIAAA	National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism
NIH	Instituto nacional de salud de los Estados Unidos
NMDA	Receptores del N-metil D-aspartato
OMS	Organización mundial de la salud
<i>OPRM1</i>	Gen que codifica para el receptor opioide mu
OR	Odds ratio
PND	Plan nacional sobre drogas
QTL	Locus de caracteres cuantitativos
RAE	Real academia española
S-COMT	Forma corta soluble de la enzima catecol-o-metiltransferasa

<i>SLC6A3</i>	Gen que codifica para el transportador activo de dopamina
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido
TLFB	Instrumento de evaluación Timeline Follow Back
THC	Delta-9-tetrahidrocannabinol
TRPV1	Receptor de potencial transitorio V1
UNODC	Oficina de drogas y crímenes de las naciones unidas
VNTRs	Variantes de números variables de repeticiones en tándem

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS	I
ABREVIATURAS	II
ÍNDICE GENERAL	VI
ÍNDICE DE FIGURAS	XIII
ÍNDICE DE TABLAS	XVI
RESUMEN EN INGLÉS	XVII
 CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	 1
1. LA ADICCIÓN A LAS DROGAS DE ABUSO	2
1.1. Definición de adicción a las drogas de abuso y criterios diagnósticos	2
<i>1.1.1. El concepto de adicción</i>	2
<i>1.1.2. Datos epidemiológicos sobre el consumo de drogas de abuso</i>	3
<i>1.1.3. La adicción a las drogas de abuso, definición y diagnóstico clínico</i>	5
1.2. Etapas en la adicción	7
1.3. El alcohol como droga de abuso	9
<i>1.3.1. Neurofarmacología del alcohol</i>	10
1.3.1.1. Farmacocinética del alcohol	10
1.3.1.2. Farmacodinámica del alcohol	12
1.4. Alcohol y cerebro: daños estructurales, funcionales y alteraciones cognitivas y conductuales	16
 2. EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE Y LAS DROGAS DE ABUSO	 20
2.1. El sistema endocannabinoide: función y componentes	20
<i>2.1.1. Los receptores endocannabinoides</i>	20

2.1.2. <i>Los ligandos cannabinoides endógenos y exógenos</i>	22
2.1.3. <i>Las enzimas endocannabinoides</i>	25
2.2. El sistema endocannabinoide y alcohol	27
2.2.1. <i>Implicación del sistema endocannabinoide en los mecanismos de recompensa</i>	27
2.2.2. <i>Implicación del sistema endocannabinoide en el consumo y en las propiedades de reforzantes del alcohol</i>	27
3. BASES GENÉTICAS DE LA ADICCIÓN A LAS DROGAS DE ABUSO	30
3.1. Factores de vulnerabilidad para la adicción a las drogas de abuso	30
3.2. Heredabilidad de la adicción	31
3.2.1. <i>Estudios de familias, de adopciones y de gemelos</i>	31
3.2.2. <i>Estudios de ligamiento y estudios de asociación</i>	34
3.3. Modelos animales para el estudio de la genética de la adicción	36
4. MARCADORES GENÉTICOS DE LA ADICCIÓN A LAS DROGAS DE ABUSO	38
4.1. Biomarcadores y endofenotipos en la adicción a las drogas	38
4.1.1. <i>Biomarcadores: definición, clasificación y aplicación en los trastornos de adicción a las drogas de abuso</i>	38
4.1.2. <i>Los endofenotipos en la búsqueda de nuevos marcadores genéticos</i>	39
4.2. Marcadores o variantes genéticas relacionadas con la adicción a las drogas de abuso	41
4.2.1. <i>Tipos de marcadores o variantes genéticas: SNPs y variantes estructurales</i>	41
4.2.1.1. <i>Variantes de un solo nucleótido (SNPs)</i>	42
4.2.1.2. <i>Variantes estructurales</i>	43

4.2.2. Variantes raras vs. Variantes comunes y la heredabilidad perdida de la adicción	44
5. EL SNP C385A COMO MARCADOR GENÉTICO DE LA ADICCIÓN AL ALCOHOL	47
BIBLIOGRAFÍA DE LA INTRODUCCIÓN	50
CAPÍTULO 2. ESTUDIO 1	69
1. OBJETIVOS	70
2. MATERIAL Y PROCEDIMIENTOS	70
2.1. Diseño	70
2.2. Búsqueda bibliográfica y criterios de inclusión	70
2.3. Identificación y selección de estudios	71
2.4. Extracción de datos	72
2.5. Filtración de SNPs más frecuentemente asociados	73
3. RESULTADOS	74
4. DISCUSIÓN DEL ESTUDIO 1	75
4.1. Variantes en los genes de enzimas metabolizadoras del alcohol: <i>ADH1B</i> y <i>ALDH2</i>	75
4.2. Variantes en los genes ankirin repeat and kinase domain 1 (<i>ANKKI</i>) y receptor de dopamina D2 (<i>DRD2</i>)	77
4.3. Variantes del gen del receptor opioide- μ (<i>OPRM1</i>)	79
4.4. Variantes del gen catechol-o-metiltransferasa (<i>COMT</i>)	80
4.5. Variantes en el gen gamma-aminobutirico-acido receptor- α -2 (<i>GABRA2</i>)	81
4.6. Variantes del gen receptor de serotonina 1B (<i>HTR1B</i>)	82
4.7. Limitaciones del Estudio 1	82

5. CONCLUSIÓN DEL ESTUDIO 1 Y PROPUESTAS PARA EL ESTUDIO 2	84
BIBLIOGRAFÍA DEL ESTUDIO 1	86
CAPÍTULO 3. ESTUDIO 2	95
1. OBJETIVOS	96
2. HIPÓTESIS	96
3. MATERIAL Y MÉTODOS	97
3.1. Diseño	97
3.2. Participantes	97
<i>3.2.1. Criterios de exclusión</i>	97
3.3. Consideraciones éticas	98
3.4. Aparatos y estímulos	98
<i>3.4.1. Prueba de valoración de imágenes</i>	99
<i>3.4.2. Cuestionario de consumo de drogas</i>	99
<i>3.4.3. Toma de muestras de saliva</i>	100
3.5. Procedimiento	101
3.6. Genotipado	102
3.7. Análisis de datos	103
<i>3.7.1. Análisis de datos del screening inicial para los cinco SNPs</i>	103
<i>3.7.2. Análisis de datos para el SNP C385A</i>	104
3.7.2.1. Categorización de datos de la prueba de valoración afectiva de imágenes	104
3.7.2.2. Categorización de datos del cuestionario de consumo de drogas de abuso	104

4. RESULTADOS	107
4.1. Análisis de asociación entre el consumo de drogas de abuso y SNPs de los genes <i>CNR1</i> y <i>FAAH</i>	107
4.2. Distribución de consumo de drogas de abuso y genotipos del SNP C385A	107
4.3. Asociación entre el genotipo del C385A y el consumo de riesgo de alcohol	109
<i>4.3.1. Análisis de asociación de la muestra de 177 individuos</i>	<i>109</i>
<i>4.3.2. Análisis de asociación de la muestra de replicación de 83 Individuos</i>	<i>110</i>
<i>4.4.3. Análisis de asociación en la muestra combinada</i>	<i>111</i>
4.4. Asociación entre la valoración afectiva de imágenes y el consumo de drogas de abuso	111
4.5. Relación entre genotipos del C385A, valoración afectiva de imágenes y el consumo de drogas de abuso	113
5. DISCUSIÓN DEL ESTUDIO 2	114
5.1. Asociación entre SNPs del gen <i>CNR1</i> (rs806368, rs1049353, rs6454674) y del <i>FAAH</i> (rs324420 (C385A) y rs12075550) y el consumo de alcohol, tabaco y/o cannabis	114
5.2. El SNP C385A del gen <i>FAAH</i> está asociado con el consumo de riesgo de alcohol	115
5.3. Correlación positiva ente la valoración afectiva de imágenes relacionadas con drogas de abuso y el consumo de alcohol, tabaco y cannabis	117
5.4. Falta de evidencias de una relación entre el SNP C385A y la valoración afectiva de imágenes	117
4.5. Limitaciones del Estudio 2 y propuestas futuras	118

6. CONCLUSIÓN DEL ESTUDIO 2	120
BIBLIOGRAFÍA DEL ESTUDIO 2	121
CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN GENERAL	125
1. CO-ABUSO DE ALCOHOL Y OTRAS DROGAS. VARIANTES ESPECÍFICAS Y COMPARTIDAS PARA LA ADICCIÓN	127
1.1. SNPs asociados con fenotipos relacionados con la adicción a la nicotina	127
<i>1.1.1. Variantes en genes de receptores nicotínicos</i>	<i>127</i>
<i>1.1.2. Variantes en los genes ANKK1/DRD2</i>	<i>129</i>
<i>1.1.3. Variantes en el gen COMT</i>	<i>130</i>
1. 2. SNPs asociados con fenotipos relacionados con la adicción al cannabis	131
1. 3. SNPs asociados con fenotipos relacionados con la adicción a la cocaína	132
1. 4. SNPs comunes para el consumo de múltiples drogas de abuso	134
2. LA COMPLEJIDAD DE LA GENÉTICA DE LAS ADICCIONES	136
3. PERSPECTIVAS FUTURAS EN LA GENÉTICA DE LA ADICCIÓN A LAS DROGAS DE ABUSO	139
BIBLIOGRAFÍA DE LA DISCUSIÓN GENERAL	140

ANEXOS	149
Anexo 1. Consentimiento informado para pruebas psicofisiológicas y conductuales	150
Anexo 2. Consentimiento informado para muestras de ADN	151
Anexo 3. Cuestionario de consumo de drogas de abuso	153
Anexo 4. Tabla de SNPs asociados con fenotipos relacionados con el consumo de alcohol	154

ÍNDICE DE FIGURAS

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

Figura 1. Proporción de consumo de drogas en población general española (15-64 años) durante los últimos 12 meses previos a la encuesta

Figura 2. Etapas en el desarrollo de la adicción a las drogas de abuso

Figura 3. Metabolismo hepático del alcohol vía ADH

Figura 4. Principales receptores diana del alcohol

Figura 5. Cambios en el volumen de estructuras cerebrales relacionadas con la formación de la memoria en alcohólicos

Figura 6. Esquema del receptor CB1 con su secuencia de aminoácidos y sus siete dominios transmembrana

Figura 7. Componentes y proceso general de señalización del sistema endocannabinoide

Figura 8. Esquema de la enzima FAAH con su secuencia de aminoácidos y su único dominio transmembrana

Figura 9. Incremento en la formación de endocannabinoides tras la exposición a alcohol *in vitro*

Figura 10. Heredabilidad de los trastornos adictivos según el agente adictivo

Figura 11. Localización cromosómica de los picos o regiones de ligamiento para la adicción a diferentes drogas de abuso

Figura 12. Tipos de variantes genéticas humanas

Figura 13. Localización del SNP C385A en el gen *FAAH* y el consecuente cambio de aminoácidos en la estructura de la proteína

CAPÍTULO 2. ESTUDIO 1

Figura 14. Diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos incluidos en la revisión sistemática

CAPÍTULO 3. ESTUDIO 2

Figura 15. Proceso de selección de los participantes para el Estudio 2

Figura 16. Ejemplos de imágenes utilizadas para la tarea de valoración afectiva

Figura 17. Genotipado del SNP C385A

Figura 18. Categorización de los datos de consumo de alcohol de la muestra de 177 participantes

Figura 19. Categorización de los datos de consumo de alcohol de la muestra de replicación de 83 participantes

Figura 20. Asociación entre el SNP C385A y el consumo de alcohol en la muestra original de 177 participantes

Figura 21. Asociación entre el SNP C385A y el consumo de alcohol en la muestra de replicación de 83 participantes

Figura 22. Valoración afectiva de imágenes de drogas según el tipo de consumo

CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN GENERAL

Figura 23. Principales receptores y enzimas, con sus correspondientes TopSNPs, relacionados con fenotipos asociados a la adicción a la nicotina

Figura 24. Principales receptores y enzimas, con sus correspondientes TopSNPs, relacionados con fenotipos asociados a la adicción al cannabis

Figura 25. Principales receptores y enzimas, con sus correspondientes TopSNPs, relacionados con fenotipos asociados a la adicción a la cocaína

Figura 26. Principales receptores y enzimas, con sus correspondientes TopSNPs, relacionados con fenotipos asociados a la adicción al alcohol, nicotina, cannabis y cocaína

ÍNDICE DE TABLAS

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

Tabla 1. Criterios diagnósticos para dependencia a sustancias

Tabla 2. Resumen de los principales ligandos cannabinoides

Tabla 3. Características de los biomarcadores para alcohol y nicotina

Tabla 4. Clasificación funcional de las variantes genéticas

CAPÍTULO 2. ESTUDIO 1

Tabla 5. Genes y correspondientes TopSNPs más frecuentemente asociados con fenotipos relacionados con el consumo de alcohol

CAPÍTULO 3. ESTUDIO 2

Tabla 6. Detalles de las secuencias de los oligonucleótidos para el genotipado por secuenciación directa

Tabla 7. Distribución genotípica del C385A y consumo de drogas

Tabla 8. Calculo del equilibrio de Hardy Weinberg

Tabla 9. Coeficiente de correlación de Pearson para la valoración afectiva de imágenes y consumo de drogas

HUMAN GENETIC POLYMORPHISMS AND DRUG ADDICTION: INVOLVEMENT OF THE *FAAH* C385A SNP IN RISKY ALCOHOL CONSUMPTION IN YOUNG ADULTS.

Introduction

Drug addiction is a common complex disease influenced by multiple factors, including genetics. Although family and twin studies have estimated the genetic vulnerability to drug addiction to as high as 50%, the genetic architecture of drug addiction remains elusive. It is supposed that part of these addiction-influencing genetic factors is composed of low-effect common genetic variants, also called polymorphisms, mainly single nucleotide polymorphisms (SNPs). In the last years, addiction genetics research has extensively used candidate-gene and genome-wide association studies approaches (CGAS and GWAS, respectively) to identify and test potential risk and protective SNPs for drug addiction. Specifically for alcohol addiction, a huge amount of SNP-disease association studies have been published in the last decade. Nevertheless, the replication rate of these studies is low and at the date, only very few SNPs have been trustfully identified to be implicated in alcohol addiction.

It is likely that SNPs within genes that encode proteins affected by alcohol may be related to the vulnerability to alcohol addiction. Alcohol has many targets in the brain, some of them even remain to be discovered. Several studies have identified the endocannabinoid system as a target of alcohol. The endocannabinoid system is a signaling system which has shown to be highly implicated in the rewarding effects that alcohol exerts on the brain. It is composed of two main receptors (CB1 and CB2), endogenous ligands (like anandamide and 2-AG) and ligand-inactivating enzymes (mainly FAAH and MAGL). Variants of the genes encoding for these endocannabinoid receptors and enzymes have shown to be implicated in drug addiction, being one of the most related SNPs the rs324420/C385A SNP in the *FAAH* gene. The A allele of this SNP induces a reduction in the enzymes expression and activity and increases its sensitivity to proteolytic degradation, affecting therefore the correct functioning of the FAAH enzyme. The association studies done by now have established a link between this SNP and marijuana/cannabis use and abuse, regular use of sedatives and “street drug abuse”. Nevertheless, its specific relation to alcohol addiction remains unknown.

The presented doctoral thesis is composed of two different studies: Study 1 is a systematic review of the published association studies regarding alcohol addiction in humans; and Study 2 is an association study between the candidate gene variant C385A of the *FAAH* gene and risky alcohol consumption in a sample of young adults.

Study 1: A systematic review

Objectives

The aim of this study was to provide a systematic review of the genes and SNPs that have been most frequently replicated for their association with alcohol addiction-related phenotypes in humans between the years 2000 and 2012.

Materials and Methods

Using the PubMed/MEDLINE and the Addiction GWAS Resource database, we selected CGAS, GWAS, as well as family-based association studies and case-only studies published in peer-reviewed international scientific journal, which provided significant association results between SNPs and alcohol addiction phenotypes.

Results and proposal for study 2

A total of 210 original research articles were included in this study, which retrieved significant associations with 772 SNPs tagging 301 different genes, in addition to 138 SNPs located in non-genic regions. The most frequently replicated gene-SNPs were by far the *ADH1B*-rs1229984 and the *ALDH2*-rs671, followed by the *ANKK1/DRD2*-rs1800497 and the *OPRM1*-rs1799971. Also the *ADH4*-rs1800759, the *GABRA2*-rs279858, the *ADH1C*-rs698, the *COMT*-rs4680 and the *HTR1B*-rs130058 showed high replication rates (≥ 5 replication studies). It is well known that the proteins encoded by these genes are strongly related to the pharmacokinetics and pharmacodynamics of alcohol in the body, so that it is more than plausible that genetic variation in components of these systems (receptors, enzymes...) will influence the biochemical and behavioral responses to alcohol.

Interestingly, none of these highly replicated SNP-alcohol phenotype associations includes SNPs of the endocannabinoid system, despite of its important role in alcohol addiction. In fact, reviewing available association studies between SNPs and the endocannabinoid systems, it turned out that there are very few studies exploring the implication of SNPs in genes encoding for components of the endocannabinoid system and alcohol-related phenotypes.

Taken these facts into account, we designed a candidate-gene-association study to explore the relationship between different SNPs of the endocannabinoid system and alcohol, as well as nicotine and cannabis risk consumption.

Study 2: A candidate-gene association study

Objectives

The aim of Study 2 was to explore the association between different SNPs of the *CNRI* (rs806368, rs1049353, and rs6454674) and *FAAH* (rs324420/C385A and rs12075550) genes and alcohol, nicotine and cannabis risk consumption in young adults. In addition, we aimed to study if affective ratings for drug-related pictures would be a valid biomarker for risky drug consumption.

Materials and Methods

Participants were undergraduate university students of both genders. For the initial screening for association between SNPs and drug consumption, 91 students were recruited. According to the obtained results (see below) the sample size was increased to 185 individuals to guarantee accurate statistical power. An additional independent sample of 83 participants from the same population was also recruited for data replication. Data for the picture-rating task and drug consumption were collected from all participants, but only 177 were successfully genotyped. Saliva DNA was used for genotyping. Genotyping of the initial sample of 91 participants was performed by direct sequencing (Macrogen, Korea). After increasing sample size to 185 participants, genotyping of the 94 new included participants was performed using TaqMan SNP genotyping assay. The picture-rating task was performed on a computer screen using a pleasant-unpleasant visual analog scale. Pictures included images taken from the International Affective Picture System (IAPS) as well as license-free pictures from the internet and pictures made by the researchers. Drug consumption patterns were assessed using a paper-pencil questionnaire.

Results

The initial screening of the association between the five SNPs and drug consumption revealed only one significant association between the SNP C385A and alcohol consumption ($\chi^2=10.1$, $p=0.009$). Therefore, this SNP was selected for all further analysis.

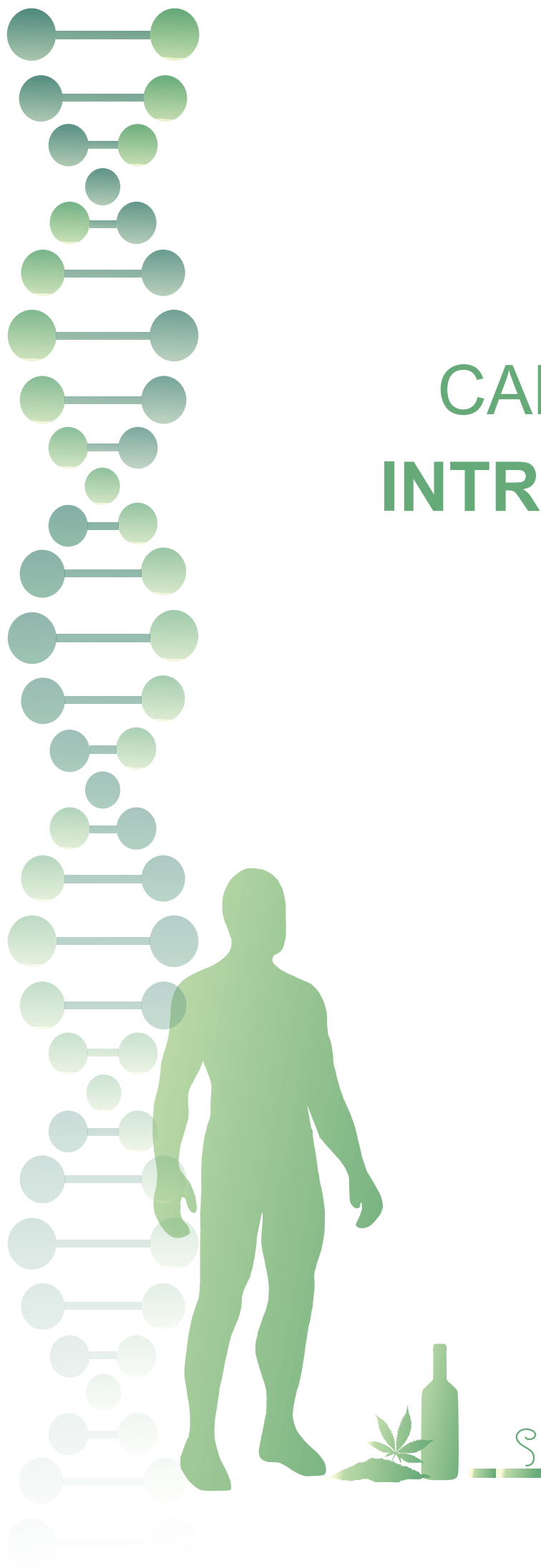
After grouping the sample of 177 individuals according to their reported alcohol consumption during weekends, the association analysis with the C385A showed that carriers of the CC genotypes were significantly over-represented among the risky drinkers group ($\chi^2=10.3$, $p=0.006$; OR=2.68 95% CI 1.42-5.05). – that is, individuals who reported an alcohol intake on average about 151 g of pure alcohol. This genotype distribution was replicated in the independent sample of 83 participants.

Regarding the affective picture rating, the data indicated that the positive affection to drug pictures correlated with the reported drug consumption ($p < 0.0001$). The higher the drug-consumption, higher the pleasantness score of the drug-related pictures. Nevertheless, no relationship was found between the C385A genotype and the affective rating for drug-related pictures.

Conclusions

The work presented here aimed to deepen knowledge about the genetic architecture of drug addiction in humans, focusing on common genetic single nucleotide variants and alcohol-related phenotypes. The systematic review presented in Study 1 revealed that very few genes-SNPs have actually been replicated for their implication in alcohol addiction. The most frequently replicated genes belong to systems mostly implicated in the known pharmacokinetics and pharmacodynamics of alcohol in the human body, like the alcohol metabolizing enzyme families ADH and ALDH, and components of neurotransmitter systems such as the dopaminergic-, opioid-, serotonergic- and GABAergic-system. Nevertheless no SNPs of the endocannabinoid system have been repetitively associated to alcohol-related phenotypes which might be due to a lack of association studies regarding SNPs of the endocannabinoid system. The association analysis carried out in Study 2 showed that the *FAAH* rs324420/C385A SNP was significantly associated with early stages of alcohol addiction. Specifically, carriers of the CC genotype reported significantly higher alcohol consumption during weekends than AA or AC carrier. Moreover, affective picture rating of drug-related pictures correlated positively with the level of drug-consumption during weekends. These findings indicate that the *FAAH* rs324420/C385A SNP appears to take part in the genetic vulnerability to alcohol addiction and that affective picture rating could be a reliable indicator for levels of drug consumption in young adults.

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN



1. LA ADICCIÓN A LAS DROGAS DE ABUSO

1.1. Definición de adicción a las drogas de abuso y criterios diagnósticos

1.1.1. El concepto de adicción

El concepto de “adicción” proviene del latín “*addictus*” del verbo “*addicere*”, término que significa adjudicar, asignar o esclavizar. Así, la etimología de “adicción” hace referencia a dar o unir algo o alguien a otra persona o cosa. A día de hoy, esta definición se ha ido inclinando y especificando hacía el campo de las drogas y del juego patológico, de tal forma que la Real Academia Española (RAE, 2014) establece que adicción es el “hábito de quien se deja dominar por el uso de alguna o algunas drogas tóxicas, o por la afición desmedida a ciertos juegos”. Cabe destacar que en esta tesis doctoral se conceptualizará como droga o droga de abuso a cualquier sustancia psicoactiva que cuando se ingiere afecta a los procesos mentales (es decir, cognición o afectividad), que tiene un elevado potencial de abuso y pueda causar dependencia y adicción (Organización Mundial de la Salud, OMS, 2008).

Aunque en los últimos años el concepto de “adicción” dentro de la clínica y en la investigación en abuso de sustancias se ha ido concretando y especificando, frecuentemente se equipara con el término de “dependencia”. La dependencia como término dentro del campo de abuso de sustancias se comenzó a utilizar para designar la presencia de un estado anormal en dónde el consumo de una determinada dosis de droga, debido a su uso prolongado en el tiempo, se ha convertido en un requisito para el equilibrio fisiológico de un individuo (Le Moal y Koob, 2007). Más tarde se comenzó a discriminar entre la dependencia fisiológica y la dependencia psicológica como consecuencia del consumo abusivo de sustancias (Eddy et al., 1965; Himmelsbach, 1943) utilizando el término adicción bien como sinónimo de dependencia física o como una combinación de ambas formas de dependencia, haciendo referencia a cualquier estado en el cual uno ansia el uso de una droga y la usa frecuentemente (Nielsson et al., 1982). En los años 60, la Organización Mundial de la Salud (OMS), recomendó que se abandonara el concepto de adicción y se utilizará en su lugar el término de dependencia. En 1987 la Asociación Americana de Psiquiatría en su Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su tercera versión revisada (DSM-III-R, APA) también incluyó el término dependencia, y no adicción, para denominar al trastorno caracterizado por la búsqueda compulsiva e incontrolable de droga. El argumento predominante para ello fue la preocupación de que la palabra adicción podría conllevar connotaciones despreciativas y estigmatizar a las personas que padecían un trastorno de abuso de sustancias. Sin embargo, esta

decisión no fue exenta de controversia debido a que el concepto de dependencia ya estaba en uso para denominar las adaptaciones que ocurrían cuando medicamentos que actuaban en el sistema nervioso central (por ejemplo, fármacos para el tratamiento del dolor, depresión o ansiedad) se consumían por periodos prolongados de tiempo y luego se retiraban abruptamente. Esto provocaría que personas mostrando una dependencia física “normal” debido a un tratamiento médico se equipararan con aquellas personas que por la búsqueda compulsiva de drogas cumplirían criterios de dependencia según el DSM-III-R (O’Brien, 2010). Consecuencia de ello fue la confusión que se estableció entre los clínicos al tener que diferenciar entre la dependencia en el sentido en el que lo plantea el DSM, que sería sinónimo de adicción, y la dependencia como adaptación fisiológica normal consecuente a la administración repetida de un fármaco. (O’Brien et al., 2006). El DSM-V, ha cambiado la terminología de “dependencia” mantenida desde el DSM-III-R, por el término “trastorno por abuso de sustancias” (“*substance use disorder*”), al considerarse un consenso entre dependencia y adicción (www.dsmv.com). Por su parte, la OMS sigue sin incluir la adicción como termino diagnóstico dentro la Clasificación International de Enfermedades (CIE-10) aunque reconoce que es considerado por muchos profesionales como una enfermedad con entidad propia (OMS, 2008).

A día de hoy el concepto de adicción es ampliamente aceptado en la comunidad científica para designar a la combinación de dependencia fisiológica y de la compulsión por buscar y consumir drogas (Goodman, 1990) y es aceptada por varias sociedades científicas prestigiosas como la *American Society of Addiction Medicine*, the *American Association of Addiction Psychiatrist*, la revista *American Journal on Addiction* y por la revista más antigua en este campo: *Addiction* (O’Brien et al., 2006). En la presente Tesis Doctoral se usará el termino adicción, más que el término de dependencia, con el propósito de evitar confusión con el concepto de dependencia física, ya que esta es, como se ha comentado anteriormente, clínica y también neurobiológicamente diferente a la adicción (Volkow y Muenke, 2012).

1.1.2. Datos epidemiológicos sobre el consumo de drogas de abuso

La adicción a las drogas de abuso es una enfermedad crónica y recurrente que representa una amenaza significativa para la salud, la sociedad así como para la economía de las familias, las comunidades y las naciones. En 2011 el consumo de tabaco fue responsable directo de 6 millones de muertes en el mundo (Tobacco Atlas, 2012), de las cuales más de 600.000 fueron en fumadores pasivos. Se estima que en el año 2030, 8 millones de personas morirán anualmente debido al tabaco (Tobacco Atlas, 2012; OMS, 2004). El alcohol por su parte es el causante del 4% de todas las muertes a nivel mundial y es un factor causal directo de 60 enfermedades y lesiones diferentes,

además de ser un componente de la causa en 200 otras. En consecuencia, el alcohol es el tercer factor de riesgo que más contribuye a la carga de morbilidad global (OMS, 2011). Por último, las drogas ilícitas son responsable de unas 200.000 muertes anuales (UNODC, 2012). A nivel europeo, el cannabis y la cocaína son las drogas ilegales más consumidas con un 6.8% y 1.2% de consumidores en el año 2011 (Observatorio europeo de las drogas y de las toxicomanías, 2012). Finalmente, la Encuesta Domiciliaria sobre el Alcohol y Drogas en España llevada a cabo entre los años 2011 y 2012 ha determinado que en los últimos 12 meses previos a la encuesta el 76,6% de la población ha consumido alcohol, el 40,2% ha consumido de tabaco y el 9,6% y el 2,3% ha consumido cannabis y cocaína, respectivamente (Plan Nacional sobre Drogas, PND, 2011-2012) (figura 1). Estos datos enfatizan y justifican los esfuerzos que se deben realizar tanto desde la investigación clínica como básica para desarrollar intervenciones preventivas y tratamientos más eficaces y eficientes.

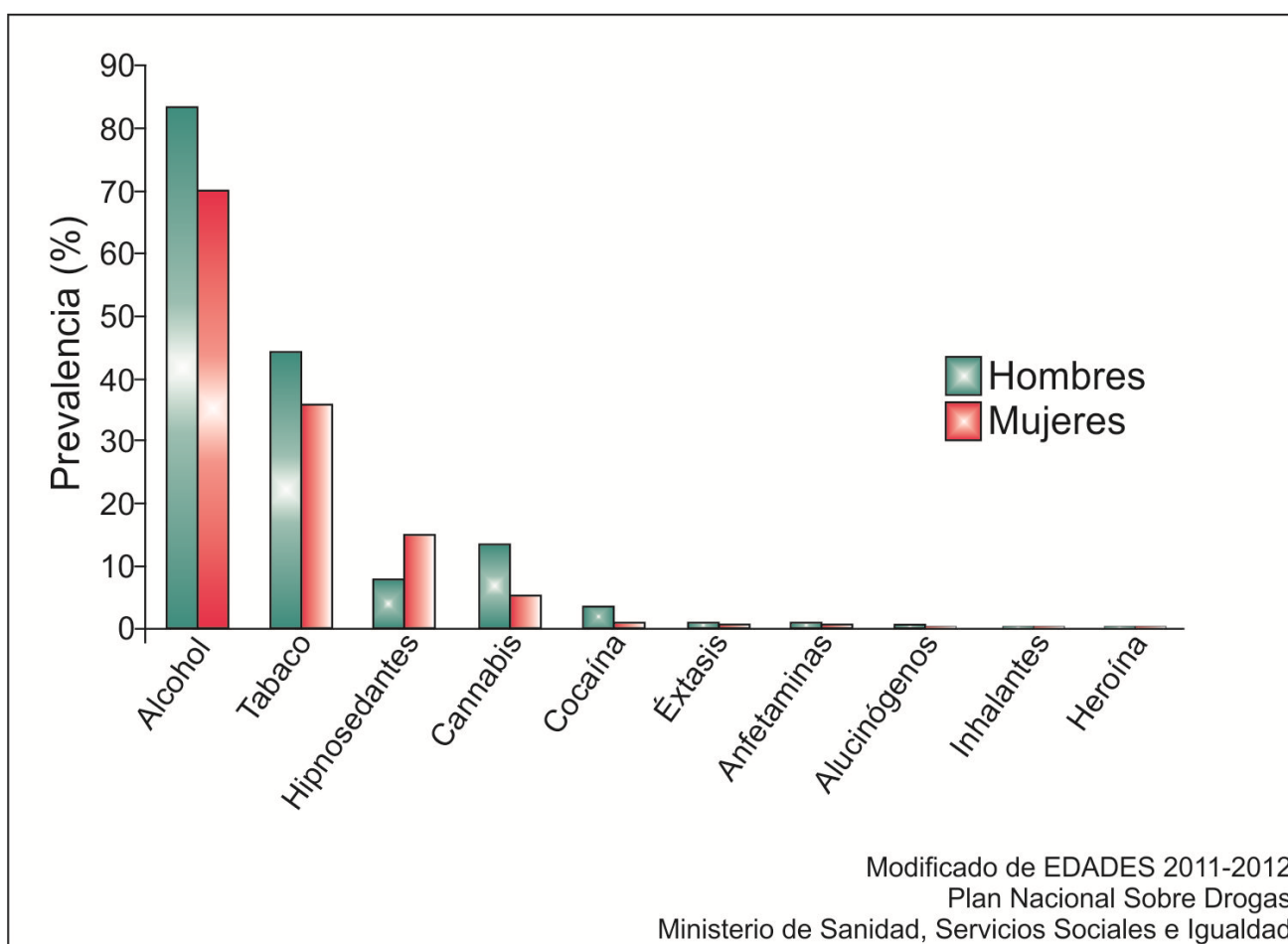


Figura 1. Proporción de consumo de drogas en población general española (15-64 años) durante los últimos 12 meses previos a la encuesta.

1.1.3. La adicción a las drogas de abuso, definición y diagnóstico clínico

La adicción a las drogas de abuso es un trastorno psiquiátrico que a nivel conductual se caracteriza por

- a) la compulsión de búsqueda y consumo de la droga,
- b) la pérdida de control sobre el consumo y
- c) por la aparición de estados emocionales negativos si se impide el acceso a la droga (Koob y Le Moal, 1997).

A nivel biológico las drogas de abuso inducen cambios adaptativos en el funcionamiento cerebral, los cuales constituyen la base para el desarrollo de tolerancia, el deseo persistente de consumir droga (*craving*), síndrome de abstinencia y perturbaciones emocionales (emociones o humor inapropiados o anormales). Estos fenómenos adaptativos persisten hasta mucho tiempo después del cese del consumo, explicando los elevados índices de recaída de entre 60-80% después de un año de abstinencia. Esto hace de la adicción una enfermedad crónica y recurrente (Goldman et al., 2005; LeMoal y Koob, 2007). En la Tabla 1 se recogen los criterios diagnósticos establecidos por el DSM-IV y el CIE-10 para la dependencia de sustancias.

Durante los últimos años, varias teorías han querido dar explicación del proceso psicopatológico subyacente al inicio, desarrollo y mantenimiento de la adicción. Muchas de estas teorías se han construido a partir de las evidencias neurobiológicas disponibles, así como de los resultados obtenidos a partir de estudios de aspectos más cognitivos, como la memoria y el aprendizaje (Camí y Farré, 2003). Aun así, ninguna de las teorías existentes puede explicar por sí sola todos los aspectos de la adicción. Las primeras teorías de la adicción centraron su explicación básicamente en las propiedades reforzantes de las drogas, tanto para obtener un efecto placentero (Gill et al., 1988; Wise, 1980) como para evitar un efecto aversivo (e.d., síndrome de abstinencia o disforia) de forma que bajo estas teorías la adicción es el resultado de un impulso constante para obtener el refuerzo, positivo o negativo (Feltenstein y See, 2008).

Tabla 1. Criterios diagnósticos para dependencia a sustancias

DSM-IV	CIE-10
Cumplir tres o más de los ítems siguientes en algún momento de un período continuo de doce meses.	Cumplir tres o más de los ítems siguientes en algún momento de un período continuo de doce meses.
1. Síntomas de tolerancia	a. Deseo intenso o vivencia de una compulsión a consumir una sustancia.
2. Síntomas de abstinencia.	b. Disminución de la capacidad para controlar el consumo de una sustancia o alcohol
3. Consumo de una sustancia en mayores cantidades o durante periodos de tiempo más largos de lo previsto.	c. Síntomas somáticos de un síndrome de abstinencia
4. Deseo persistente o intentos fallidos de reducir o controlar el consumo.	d. Tolerancia
5. Emplear una cantidad de tiempo considerable intentando conseguir la sustancia.	e. Abandono progresivo de otras fuentes de placer o diversiones, a causa del consumo de la sustancia
6. La reducción de actividades sociales, laborales, o de ocio importantes debido al consumo de la droga.	f. Persistencia en el consumo de la sustancia a pesar de sus evidentes consecuencias perjudiciales
7. Consumo continuado de la sustancia a pesar de los problemas de salud, sociales o económicos que genera su toma.	

Sin embargo, las teorías más recientes elaboran sus explicaciones más bien desde la perspectiva de las neuroadaptaciones resultantes del abuso de drogas, las cuales serían las responsables del desarrollo hacia un estado adictivo. La teoría de la sensibilidad del incentivo desarrollada por Robinson y Berridge (Berridge y Robinson, 1995; Robinson y Berridge, 1993) postula que el consumo repetido de la droga provoca una hipersensibilización del sustrato neurológico responsable del incentivo positivo del mismo (en el cual se incluyen las neuronas dopaminérgicas), que conduce a la conducta compulsiva de búsqueda y consumo de la droga. Por otro lado, Bechara (2005) propone una teoría desde una perspectiva más neurocognitiva según la cual la adicción es el resultado de un desequilibrio entre dos sistemas que controlan la toma de decisiones, e.d., entre el sistema impulsivo amigdalino y el sistema más reflexivo del córtex prefrontal. Finalmente, Koob y LeMoal (2005) establecen una teoría que agrupa los aspectos esenciales de todas las teorías anteriores y argumentan que la adicción a las drogas de abuso es el resultado de una desregulación del mecanismo de recompensa y el establecimiento de un

subsecuente estado de alostasis (la habilidad de alcanzar un nuevo estado de equilibrio distinto al original a través del cambio).

1.2. Etapas en la adicción

La escalada desde un consumo inicial hacía un trastorno crónico y recurrente comprende tres etapas principales:

- 1) consumo controlado, ocasional o social que se caracteriza por consumos puntuales y excesivos (*binge*),
- 2) consumo dañino o abuso en el cual aparecen épocas de abstinencia acompañados de estados de afecto negativo, y
- 3) el estado final de adicción determinado por un intenso deseo de consumir droga (*craving*) (LeMoal y Koob, 2007).

Sin embargo, es importante destacar que los datos epidemiológicos indican que muy pocas de aquellas personas que alguna vez han tenido un consumo ocasional avanzan posteriormente hacía un estado de adicción, sugiriendo que son fundamentalmente ciertos factores de vulnerabilidad intrínsecos los que determinan el progreso hacía la enfermedad (ver apartado 3 “*Bases genéticas de la adicción a las drogas de abuso*” de esta Introducción). De esta manera, es posible que algunas personas nunca alcancen un estado de adicción y permanezcan en alguno de los estados iniciales o intermedios (Swendsen y Le Moal, 2011).

Tal como se ilustra en la Figura 2, el avance hacía la adicción comienza con un consumo social que viene acompañado de un refuerzo positivo agudo. A continuación, algunas personas progresan hacía un consumo compulsivo que finalmente termina en el desarrollo de un trastorno adictivo. Los pasos siguientes vienen determinados por el posible cese del consumo y la consecuente abstinencia. En el caso de una recaída al consumo el ciclo se repetiría nuevamente (Koob and LeMoal, 2005).

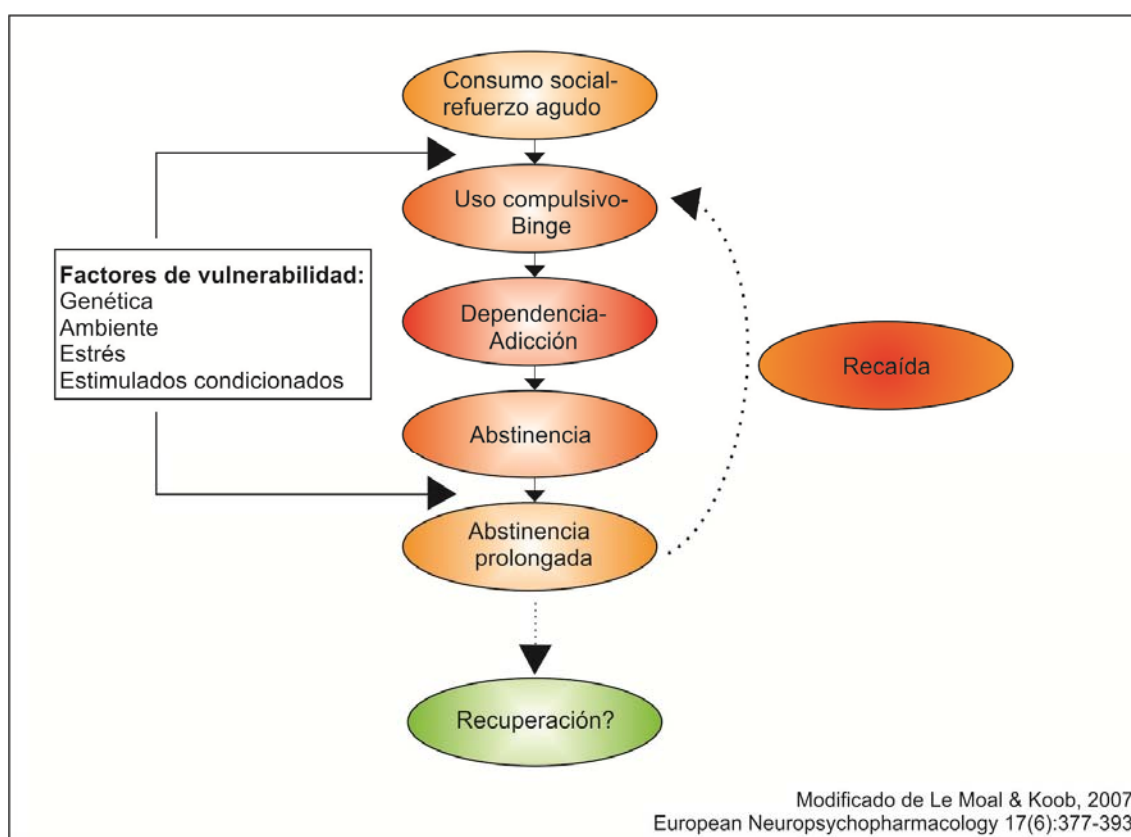


Figura 2. Etapas en el desarrollo de la adicción a las drogas de abuso

Según Koob (2013), partiendo de un marco teórico psiquiátrico-motivacional, el progreso del consumo inicial hacia la adicción corresponde al paso de un trastorno del control de impulsos a un trastorno obsesivo-compulsivo. De esta forma, en los primeros estados del ciclo adictivo predomina la falta de control de la impulsividad asociada a mecanismos de refuerzo positivos, mientras que a modo que se avanza hacia la adicción y el refuerzo positivo se va sustituyendo por un refuerzo negativo (al convertirse el consumo en una necesidad para eliminar los estados afectivos negativos desencadenados por la abstinencia), el consumo adopta rasgos compulsivos. Finalmente en los últimos estados del ciclo adictivo (es decir, cuando el trastorno adictivo está ya desarrollado), la droga se convierte en una fuente de preocupación constante asociada a consumos compulsivos.

La progresión al trastorno adictivo implica la participación de diferentes estructuras y neurotransmisores cerebrales, así como la aparición de determinados cambios neuroplásticos que se desarrollan secuencialmente a la vez que el individuo avanza de un estado del ciclo adictivo al siguiente. Los efectos placenteros desencadenados por los primeros consumos de la droga implican neurotransmisores asociados al refuerzo (principalmente dopamina y péptidos opioides) y mecanismos asociativos en el núcleo accumbens (Di Chiara e Imperato, 1988; Koob y Volkow, 2010), así como la formación de hábitos de respuesta ante determinados estímulos dependientes del estriado dorsal (Everitt, 2008). En esta primera etapa aparecen ciertos cambios en la señalización

celular y determinadas alteraciones moleculares de corta duración desencadenados por el aumento agudo de los niveles extracelulares de dopamina (p.e., inducción de genes de expresión temprana tipo *cFos*) (Kalivas y Volkow, 2005). Los estados emocionales negativos asociados a la abstinencia característica de la segunda fase del ciclo adictivo son dependientes de varios neurotransmisores a nivel de la amígdala extendida, como el factor de liberación de corticotropina (CRF), noradrenalina y dinorfina (Koob y Volkow, 2010). Durante esta etapa de transición se comienzan a dar los primeros cambios del funcionamiento neuronal de duración más prolongada que implica, entre otras, la elevación de receptores glutamatérgicos en el área tegmental ventral (Carlezon et al., 2002). El cambio de conductas basadas en la dopamina a aquellas basadas en el glutamato es un elemento esencial para el avance hacia la adicción. Así, la implicación de proyecciones glutamatérgicas del córtex prefrontal hacia el núcleo accumbens y varias otras modificaciones moleculares en estas proyecciones, es la vía que inicia la búsqueda compulsiva y el deseo incontrolable de consumir característico de la adicción (Kalivas y Volkow, 2005).

1.3. El alcohol como droga de abuso

El alcohol es una de las drogas psicoactivas más frecuentemente consumida el mundo (Crispo et al., 2014). De hecho, solamente la población europea gasta aproximadamente unos 100 billones de euros al año en bebidas alcohólicas, lo que se refleja en un consumo anual de unos 10 litros de alcohol puro en Europa *per cápita* (Spanagel, 2009).

Las razones principales por las que se consume alcohol son su capacidad de inducir un estado de ánimo positivo y su efectos para aliviar el estrés (Spanagel, 2009). Sin embargo, el consumo de grandes cantidades de esta sustancia tiene graves consecuencias para la salud. El alcohol puede causar daños en prácticamente todos los órganos, aunque el consumo severo produce alteraciones sobre todo en el cerebro, hígado y páncreas. En el cerebro, los daños producidos por el alcohol son particularmente graves cuando el alcohol es consumido durante la gestación causando el síndrome fetal alcohólico, y en la adolescencia cuando conductas como el consumo compulsivo de alcohol (*“binge drinking”*) pueden causar daños más graves y deficiencias cognitivas más acusadas que en el cerebro adulto (Spear y Varlinskaya, 2005; White y Swartzwelder, 2004).

1.3.1. Neurofarmacología del alcohol

El alcohol etílico, o etanol, es un líquido claro, incoloro, volátil, inflamable e hidrosoluble aunque en menor proporción también liposoluble (proporción 30/1). Su molécula es pequeña y puede interactuar tanto con grupos polares como no polares, por lo que presenta una elevada solubilidad en un ambiente acuoso así como una gran facilidad para atravesar libremente la barrera hematoencefálica y llegar al cerebro. Estas cualidades hacen que el 70% de la masa corporal sea accesible al alcohol. (Dubowski, 1985; Ferreira y Willoughby, 2007; Guerri, 2000). El alcohol es una sustancia adictiva poco potente y se requieren cantidades a nivel de gramos de etanol para observar sus efectos farmacológicos, mientras que otras sustancias adictivas desencadenan estos efectos a niveles de miligramos/peso corporal (Guerri, 2000).

1.3.1.1. Farmacocinética del alcohol

Tras su ingesta, el alcohol es rápidamente absorbido mediante difusión pasiva por las partes superiores del intestino delgado (aprox. 80%) y en menor cantidad y velocidad por el estómago (aprox. 20%). Sin embargo el alcohol también puede ser absorbido a través de la piel o de las vías respiratorias (Izquierdo, 2002). La velocidad de absorción del alcohol es directamente proporcional a la cantidad de alcohol presente en el intestino delgado. Así, factores que favorecen la disponibilidad de alcohol en el intestino y el vaciado gástrico aumentarán importantemente el ratio de su absorción. Estos factores incluyen la ausencia de alimento en el estómago, una elevada cantidad de alcohol ingerida, la presencia de bebidas carbonatadas, la temperatura de las bebidas y su concentración, entre otras (Ferrerira y Willoughby, 2008; Izquierdo, 2002). Por otro lado, dado que la mayor cantidad del alcohol absorbido pasará por medio de difusión pasiva del intestino delgado a la circulación portal, un elevado flujo sanguíneo portal promoverá la diferencia del gradiente de concentración y aumentará la velocidad de absorción (Kent, 2012).

Una pequeña parte del alcohol ingerido no pasará a la circulación sanguínea sino que se someterá al metabolismo de primer paso directamente a nivel gástrico gracias a la presencia de la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) en el estómago (Frezza, 1990; Jelski et al., 2002; Levitt, 1997). Sin embargo, la gran mayoría del alcohol absorbido pasará del intestino delgado a la circulación portal (aprox. 90%) alcanzando el hígado, donde es metabolizado por oxidación dentro de los hepatocitos (Izquierdo, 2002). La fracción del alcohol absorbido que escapa del primer paso hepático es distribuida mediante la circulación sanguínea a los tejidos hasta que se haya alcanzado el equilibrio entre la concentración de alcohol en sangre y la concentración de alcohol en tejidos, estableciendo la máxima concentración en sangre aproximadamente a los 75 min tras su ingesta (Jones, 1991). Es importante destacar que a diferencia de otras sustancias, el alcohol es absorbido y

distribuido en un estado inalterado, sin estar unido a otras proteínas ni formando un complejo con otros sistemas de transporte (Dubowski, 1985).

Aproximadamente del 2% al 10% del alcohol se eliminará sin metabolizar a través de la respiración, de la orina y del sudor (Izquierdo, 2002). Sin embargo, y como se ha indicado anteriormente, la gran mayoría es metabolizada por oxidación en el hígado. El metabolismo hepático del alcohol se ilustra en la figura 3.

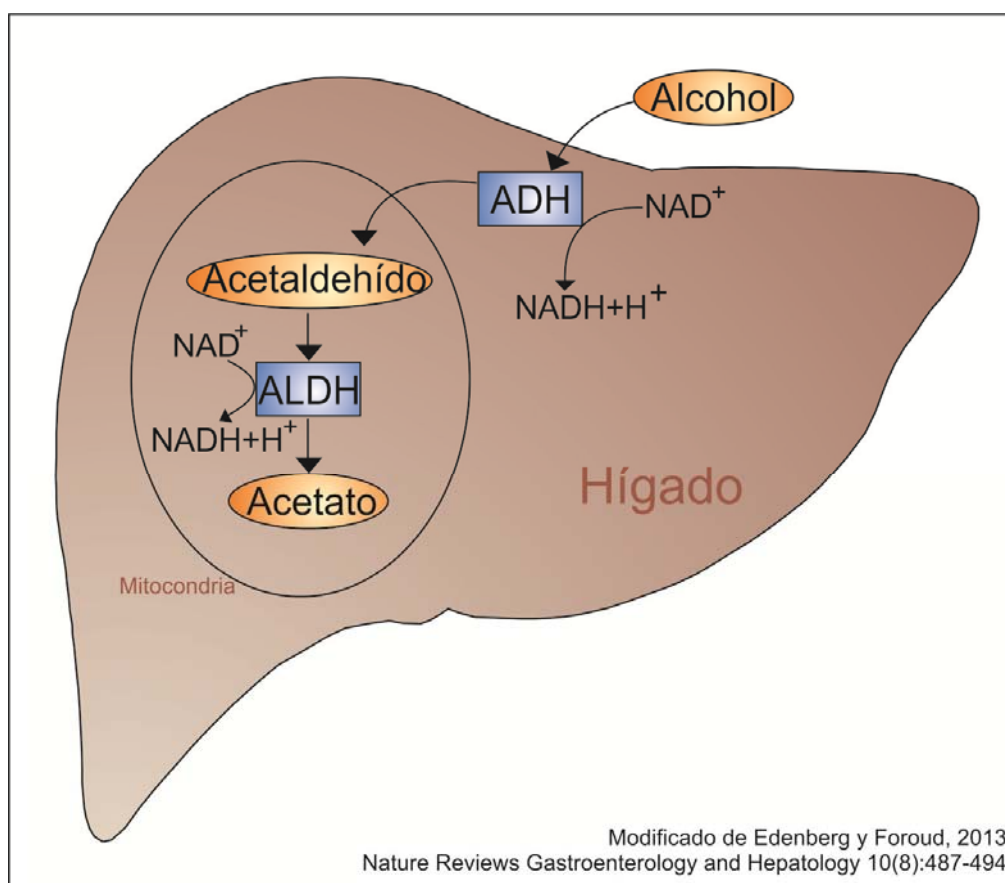


Figura 3. Metabolismo hepático del alcohol vía ADH

Existen tres sistemas enzimáticos en el hígado que posibilitan la biotransformación del alcohol: la enzima ADH, el sistema microsomal oxidativo del etanol (MEOS) y el sistema mediado por el complejo catalasa-peróxido de hidrógeno (Compuesto I). No obstante, los dos últimos sistemas únicamente se inducirán en situaciones de niveles muy elevados de alcohol o cuando existe alguna deficiencia en el sistema ADH (Aragón et al., 2002). La ADH convierte el alcohol en acetaldehído produciendo nicotinamida adenina dinucleótido reducida (NADH) a partir de la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido (NAD^+). El acetaldehído es un componente aún más tóxico para el organismo que el alcohol por lo cual es oxidado posteriormente a su formación en la mitocondria de los hepatocitos mediante la enzima acetaldehído deshidrogenasa (ALDH). Esta enzima, al igual que la ADH, utiliza NAD^+ como cofactor. Debido a que NAD^+ se encuentra en

cantidades limitadas en el hígado y debe ser regenerado constantemente, representa un factor limitante a la hora de metabolizar el alcohol, estableciendo un ratio de metabolización de unos 13-15g de alcohol puro por hora (Ferrerira y Willoughby, 2008). Una vez transformado el acetaldehído en acetato y NADH, el acetato es convertido en acetil CoA que a continuación entra en el Ciclo de Krebs y sigue su propia ruta metabólica (Izquierdo, 2002). Cabe destacar que la metabolización hepática del alcohol sigue un curso temporal lineal (cinética de orden 0) de forma que la cantidad de alcohol que puede ser metabolizada por la ADH por unidad de tiempo se mantiene constante una vez alcanzado una concentración de alcohol en sangre superior al 0,02%, que representa el techo de la velocidad de reacción.

A parte del hígado y del estómago, se ha descrito la metabolización oxidativa y no oxidativa del alcohol en otros órganos como corazón, riñones y cerebro (Beckmeier y Bora, 1998; Escarabajal, 2002; Aragón et al., 2002).

Finalmente es importante destacar que la farmacocinética del alcohol puede verse afectada por varios factores individuales, como es la presencia de ciertas variantes genéticas, principalmente en las enzimas hepáticas metabolizadoras del alcohol.

1.3.1.2. Farmacodinamia del alcohol

Aunque el alcohol no posee receptores de unión propios (a diferencia de otras drogas como la nicotina o el cánnabis) actúa específicamente, directa o indirectamente, sobre múltiples receptores y proteínas efectoras (Ayesta, 2002; Vangeliene et al., 2008). En la figura 4 se muestran los principales receptores sobre los que actúa el alcohol.

Entre las dianas principales del alcohol destacan los receptores ácido gamma-aminobutírico de tipo A (GABA_A), los receptores del N-metil D-aspartato glutamato (NMDA), los receptores serotoninérgicos 5-hidroxitriptamina de tipo 3 (5-HT₃), receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs), de glicina, canales iónicos de calcio de tipo L y canales de potasio de rectificación interna acoplados a proteínas G (GIRKs) (Spanagel, 2009; Vangeliene et al., 2008). Sobre estas dianas, el alcohol puede actuar y alterar su función a concentraciones tan bajas como 1mM, desencadenando los efectos psicotrópicos agudos del alcohol que pueden ir desde desinhibición hasta la sedación e incluso provocar efectos hipnóticos a medida que se aumenta la concentración de alcohol en sangre.

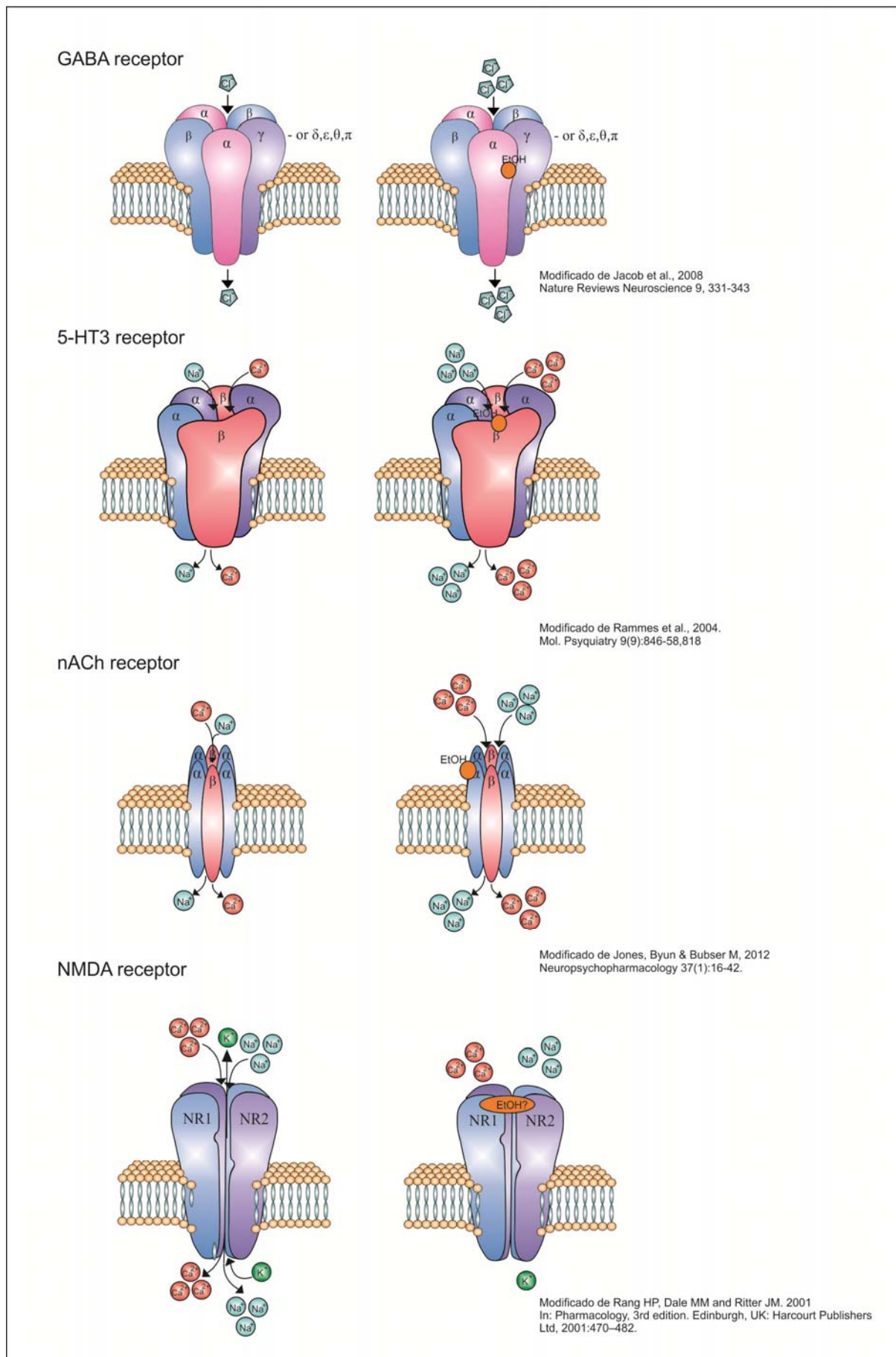


Figura 4. Principales receptores diana del alcohol

Sobre GABA_A, el receptor del neurotransmisor inhibitor por excelencia en el cerebro de los mamíferos, el alcohol tiene un efecto potenciador favoreciendo el flujo de cloro inducido por GABA y disminuyendo la excitabilidad de la neurona (Ayesta, 2002; Spanagel, 2008). Sin embargo, la acción del alcohol sobre los receptores GABA_A depende de las subunidades que lo componen. Los receptores gabaérgicos son canales pentaméricos formados la mayoría por las subunidades α , β , γ y δ . Los estudios indican que el alcohol actúa de forma aguda únicamente sobre los receptores GABA_A extrasinápticos que contienen la subunidad δ , mientras que los receptores GABA_A de distinta composición solamente se verán afectados cuando la concentración de alcohol supera los 60mM (Vangelione et al., 2008). Por otro lado, el alcohol desencadena una inhibición de la función de los receptores de NMDA de manera dosis dependiente de 5-50mM. Lovinger et al. (1989) demostraron que la actividad del receptor se reduce hasta un 61% a una concentración de alcohol del 50 mM (que equivale aproximadamente a 2,3 g/l). De esta forma, el alcohol aumenta de forma aguda la acción del GABA e inhibe la acción del glutamato, inhibiendo así el excitador y potenciando el inhibidor. De allí que el alcohol tiene las características propias de depresor del sistema nervioso central.

En cuanto a los receptores, el efecto que tendrá el alcohol sobre ellos dependerá, al igual que para el receptor GABA_A, de la composición de sus subunidades. Así, a concentraciones de alcohol menores de 100mM (aprox. 4,706 g/l) el alcohol potencia el funcionamiento de los receptores compuestos por $\alpha 2$, $\alpha 4$, $\beta 2$, $\beta 4$ e inhibe los receptores formados por $\alpha 7$. Sin embargo, a mayores concentraciones el alcohol es menos selectivo y facilita la actividad de todos los receptores nACh (Harris, 1999; Spanagel, 2009; Vangelione et al., 2008). Finalmente, estudios han demostrado que el alcohol potencia directamente los receptores 5-HT₃ (Lovinger y White, 1991; Machu y Harris, 1994) y GIRKs, a la vez que inhibe los canales iónicos de calcio de tipo L (Kubayashi et al., 1999; Wang et al., 1994).

El consumo crónico de alcohol conlleva a una alteración del funcionamiento cerebral debido a la desregulación de muchos neurotransmisores y neuropéptidos excitatorios e inhibitorios. Para compensar el aumento de la actividad de los receptores GABAérgicos inducida por el consumo de alcohol tras un consumo repetitivo habitual se da una disminución del funcionamiento del receptor GABA_A. Esta reducción es el resultado de un descenso del número de receptores y de un cambio en la expresión génica de diferentes subunidades (Golovko et al., 2002). De la misma forma, se dan diferentes respuestas adaptativas de los receptores de glutamato consistentes en un incremento en número y afinidad aumentando así su actividad excitatoria (Hoffman et al., 1990).

Una vez que el alcohol ha hecho los efectos sobre sus dianas principales, una segunda oleada de efectos desencadenados de forma indirecta sobre una variedad de neurotransmisores y neuropéptidos, como monoaminas, opioides y endocannabinoides, son los responsables de las

propiedades reforzantes y de recompensa del alcohol (Spanagel, 2009). El alcohol, al igual que la mayoría de las demás drogas de abuso, ejerce sus efectos reforzantes mediante el incremento de la actividad dopaminérgica en el sistema mesolímbico. Estudios con animales de laboratorio han demostrado que el alcohol claramente induce un aumento de actividad dopaminérgica en el área tegmental ventral (ATV) y en la región medial del núcleo accumbens (Di Chiara e Imperato, 1988; Gessa et al., 1985). En los últimos años se ha averiguado que este aumento de liberación de dopamina está modulado por el efecto que tiene el alcohol sobre sus dianas principales. Así, la desinhibición de determinadas neuronas GABAérgicas localizadas en el ATV, la activación de neuronas glutamatérgicas que convergen en el ATV y el núcleo accumbens, de receptores 5-HT₃ del núcleo de Rafe y de receptores nACh del VTA provocan el aumento de liberación de dopamina en esta área (Gass y Olive, 2008; Kohl et al., 1998; Löf et al., 2007).

Los efectos reforzantes del alcohol, además de ser facilitados por la liberación de dopamina provocada por la acción del propio alcohol sobre sus dianas principales, también están modulados por otros sistemas neuromoduladores como el sistema endocannabinoide o el sistema opioide. Varios estudios han demostrado que el sistema endocannabinoide está asociado con la regulación de los efectos reforzantes de muchas drogas de abuso, incluyendo el alcohol, tanto por su actividad moduladora sobre la liberación de dopamina como también por mecanismos que son independientes de la actividad dopaminérgica (Maldonado et al., 2006). En el apartado 2.2 de esta Introducción (*“El sistema endocannabinoide y alcohol”*) se profundizará en las implicaciones del sistema endocannabinoide en las propiedades reforzantes del alcohol.

En relación al sistema opioide, Olive et al. (2001) demostraron que drogas de abuso, entre ellas el alcohol, provocan la liberación de endorfinas en el núcleo accumbens, aunque en un momento temporal más tardío a la liberación de dopamina. Esto indica que los mecanismos mediante los cuales el alcohol estimula la liberación de dopamina y endorfina deben ser independientes (Marinelli et al., 2004). Estudios posteriores otorgaron un papel particularmente importante a los receptores opioides μ en el efecto reforzante del alcohol tras descubrir que ratones carentes de este receptor no se autoadministraban alcohol (Roberts et al., 2000). De esta forma, estudios con el antagonista opioide naltrexona, que actúa principalmente sobre los receptores opioides μ y κ , no únicamente bloqueo de dichos receptores sino que además revierte la liberación de dopamina a nivel de núcleo accumbens (Gonzales y Weiss, 1998). A día de hoy, la naltrexona es uno de las tres líneas de medicamentos aprobados por la *“Food and Drug Administration”* (FDA) para el tratamiento de la adicción al alcohol.

1.4. Alcohol y cerebro: daños estructurales, funcionales y alteraciones cognitivas y conductuales

El consumo continuado y crónico del alcohol puede provocar cambios estructurales y funcionales patológicos en el cerebro, induciendo disfunciones cognitivas y alteraciones conductuales.

Se han propuesto varios mecanismos por los cuales el alcohol puede ejercer efectos tóxicos y producir daños en el cerebro. Los primeros estudios realizados principalmente *in vitro*, sugirieron que la regulación al alza de la sensibilidad de los receptores NMDA causada por el consumo crónico de alcohol conllevaría a un daño neuronal por excitotoxicidad durante los periodos de abstinencia (Dodd et al., 2000; Lovinger, 1993). Sin embargo, los estudios llevados a cabo en tejido cerebral humano para su verificación muestran resultados contradictorios (Crews y Nixon, 2009; Harper y Matsumoto, 2005). En los últimos años, se ha implicado al aminoácido homocisteína como neurotoxina en el alcoholismo (Bleich et al., 2003, 2004). La homocisteína es un agonista total de los receptores NMDA y para su metabolismo se requiere ácido fólico como co-factor. Debido a la frecuente falta de ácido fólico en la dieta de muchos alcohólicos, la homocisteína no puede ser metabolizada, provocando una hyperhomocisteinemia que incrementará la actividad de los receptores NMDA, promoviendo así los daños por excitotoxicidad.

Otros mecanismos propuestos implican el estrés oxidativo relacionado con la inducción de enzimas proinflamatorias activadas durante la intoxicación por alcohol (Crews y Nixon, 2009), la reducción de factores neurotróficos, la inducción de procesos de apoptosis (Climent et al., 2002) y la formación de aductos de acetaldehído con otras proteínas que interaccionaran con proteínas estructurales de las células (Niemala, 2001). Sin embargo, es importante destacar que no todas las personas alcohólicas corren el mismo riesgo de padecer daños y deficiencias neurocognitivas ya que factores como edad, género, genética, historia familiar, variables relativas al consumo de alcohol (p.e., edad de inicio, consumo, tipo de bebida, etc...) y la salud global del individuo actúan como moduladores aumentando o reduciendo el riesgo de daños cerebrales (Oscar-Berman y Marinkovic, 2007).

En general, se observa en las personas alcohólicas una reducción del volumen en múltiples regiones cerebrales tanto a nivel cortical como subcortical que implica tanto una pérdida de materia blanca como de materia gris (Crews y Nixon 2009; Harper, 2009). Aún así, las estructuras cerebrales más vulnerables a los efectos del alcohol son los lóbulos frontales, el sistema límbico y el cerebelo (figura 5).

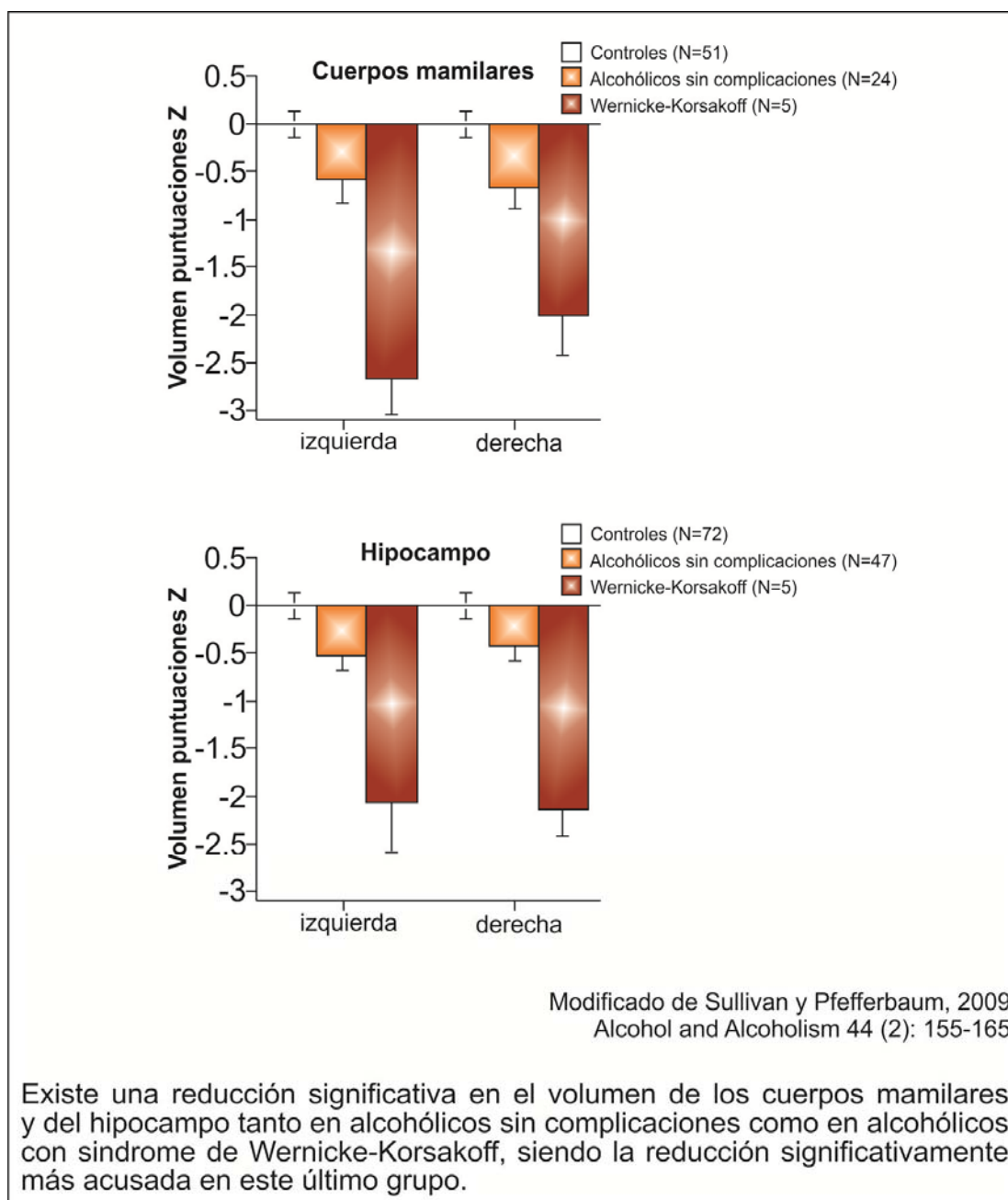


Figura 5. Cambios en el volumen de estructuras cerebrales relacionadas con la formación de la memoria en alcohólicos

A nivel de lóbulos frontales, se ha determinado una reducción de hasta un 23% de neuronas corticales (Harper y Matsumoto, 2005; Harper, 1998), una disminución global en volumen (Pfefferbaum et al., 1997), un reducido flujo sanguíneo y un decremento de la señal dependiente del nivel de oxigenación de la sangre (BOLD) (Oscar-Berman y Marinkovic, 2007). Asimismo, durante la intoxicación aguda de alcohol se ha determinado una reducción del metabolismo de glucosa en esta áreas (Volkow et al., 2005). Teniendo en cuenta que la región más anteriores de los lóbulos frontales juega un papel clave en la regulación y el control de las funciones ejecutivas, su lesión repercutirá en una gran variedad de disfunciones que incluirían una reducción en la capacidad memorística y de la flexibilidad cognitiva, reducida capacidad de juicio, baja motivación,

distractibilidad, déficit para focalizar y mantener la atención y una disminución del control de impulsos (Crews y Nixon 2009; Dirksen et al., 2006; Oscar-Berman et al., 2004). También se puede observar la aparición de ciertas anomalías emocionales (con déficit en el procesamiento y en la percepción afectiva) (Clark et al., 2007) y en la personalidad de las personas alcohólicas que tienen su explicación, al menos en parte, en las conexiones que mantienen las áreas frontales con el sistema límbico. Así, las personas alcohólicas frecuentemente se caracterizan por una denominada personalidad frontal cuya sintomatología incluye la desinhibición y la impulsividad, que puede incluir agresividad y una falta de preocupación por las consecuencias de sus actos (Ruiz Sánchez de León et al., 2010).

A nivel de sistema límbico se ha observado que individuos abstinentes, pero con una prolongada historia de consumo de alcohol, muestran una reducción significativa de la actividad de la amígdala y del hipocampo frente a determinados estímulos con carga emocional (palabras o caras) en comparación con individuos no-alcohólicos (Marinkovic et al., 2009). Particularmente en el hipocampo se ha podido determinar una reducción significativa de su volumen en personas alcohólicas y una reducción de la neurogénesis en modelos animales (Beresford et al., 2006; Crews et al., 2006). Sin embargo, se ha podido determinar que estos cambios en el volumen del hipocampo son reversibles y se revierten rápidamente tras el inicio de la abstinencia al igual que las alteraciones cognitivas asociadas como déficit en y aprendizaje (Bartels et al., 2006; White et al., 2000). El hipotálamo es otra estructura diferencialmente afectada por el alcohol, particularmente los cuerpos mamilares del hipotálamo. El consumo severo durante un prolongado periodo de tiempo en combinación con carencias nutritivas está en estrecha relación con el daño de los cuerpos mamilares, conllevando a graves afectaciones en la memoria que pueden llegar incluso hasta la amnesia y el desarrollo del llamado trastorno amnésico persistente inducido por alcohol o síndrome de Korsakoff (Oscar-Berman y Marinkovic, 2007). Aparte de la amnesia anterógrada, personas afectadas por este síndrome presentan dificultades para mantener la atención, inhibir las distracciones, ataxia y reducida sensibilidad al refuerzo, entre otros muchos síntomas (Oscar-Berman y Evert, 1997).

La atrofia cerebelosa es uno de los daños estructurales más asociados al consumo de alcohol, ocurriendo una reducción de la materia blanca del vermis entre el 25 - 40% de los adictos al alcohol (Harper, 2009; Oscar-Berman y Marinkovic, 2007). Estudios cuantitativos han demostrado una pérdida de las células de Purkinje en el vermis que correlaciona con la sintomatología clínica de la ataxia e inestabilidad motriz que se presenta frecuentemente en personas con un largo historial de consumo de alcohol (Andersen, 2004).

Cabe destacar que, al igual ocurren en el hipocampo, la abstinencia al alcohol se ha asociado con una recuperación de muchos de los daños cerebrales y de la pérdida de volumen cerebral

inducida por alcohol, así como con una significativa mejora de los déficit neuropsicológicos, particularmente de la memoria de trabajo, habilidades viso-espaciales y motrices (Crews y Nixon, 2004).

2. EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE Y LAS DROGAS DE ABUSO

2.1. El sistema endocannabinoide: función y componentes

El sistema endocannabinoide es un sistema de señalización lipídica que se distribuye a lo largo de todo el cuerpo. Está compuesto por receptores cannabinoides, principalmente CB1 y CB2; ligandos endógenos, como arachidonoiletanolamida (anandamida o AEA) y 2-araquidonilglicerol (2-AG); y enzimas implicadas en la inactivación y la degradación de estos ligandos, denominadas ácido graso amidohidrolasa (FAAH, por sus siglas en inglés) y monoacilglicerol lipasa (MAGL) (López-Moreno et al., 2012) (figura 7).

La existencia del sistema endocannabinoide se constató en los años 80 en el laboratorio de Allyn Howlett donde se demostró la existencia de receptores acoplados a proteínas G específicos para ligandos cannabinoides (Devane et al., 1988). Este hallazgo se confirmó a principios de los años 90 con la clonación de los receptores CB1 y CB2 (Pertewee, 2006). Una vez establecida la presencia de receptores cannabinoides, se descubrieron rápidamente los primeros ligandos endógenos para estos receptores, anadamida y 2-AG (Devane et al., 1992; Sigura et al., 1995). A día de hoy se sabe que el sistema endocannabinoide juega un papel fundamental en la modulación de diversos neurotransmisores y que está implicado en una gran variedad de procesos cognitivos y psicofisiológicos como aprendizaje y memoria, apetito, nocicepción, reproducción, coordinación motora, refuerzo y recompensa, control emocional, así como en varios aspectos de la respuesta inmune y del control del sistema cardiovascular (Ameri, 1999).

2.1.1. Los receptores endocannabinoides

Como se ha mencionado previamente, existen dos receptores cannabinoides principales: CB1 y CB2. El receptor CB1 es uno de los receptores acoplados a proteína G más abundantes en el cerebro de los mamíferos que presenta una estructura primaria característica de la superfamilia de siete dominios hidrofóbicas transmembrana (Matsuda et al., 1990; Herkenham et al., 1990) (figura 6). Se localiza principalmente en el sistema nervioso central, sobre todo en terminales presinápticos de las neuronas GABAérgicas del neocórtex, hipocampo, amígdala y ganglios basales. Además, se encuentra gran densidad de CB1 en neuronas glutamatérgicas y colinérgicas del cerebelo, así como en las vías del dolor del cerebro y de la médula espinal (Piomelli, 2003; Rodriguez de Fonseca et al., 2005). Esta distribución corresponde con la capacidad que poseen los cannabinoides de influir en la coordinación motora, afectar a la memoria y a otros procesos cognitivos, así como producir efectos analgésicos

(Pertwee, 2001; Pertwee y Ross, 2002). Sin embargo, el receptor CB1 también está presente en algunos tejidos periféricos y otras células diferentes a las neuronas, tales como células inmunológicas, tejido gastrointestinal, corazón, pulmones y glándulas adrenales, próstata, útero y ovarios (Howlett et al., 2002 PMID).

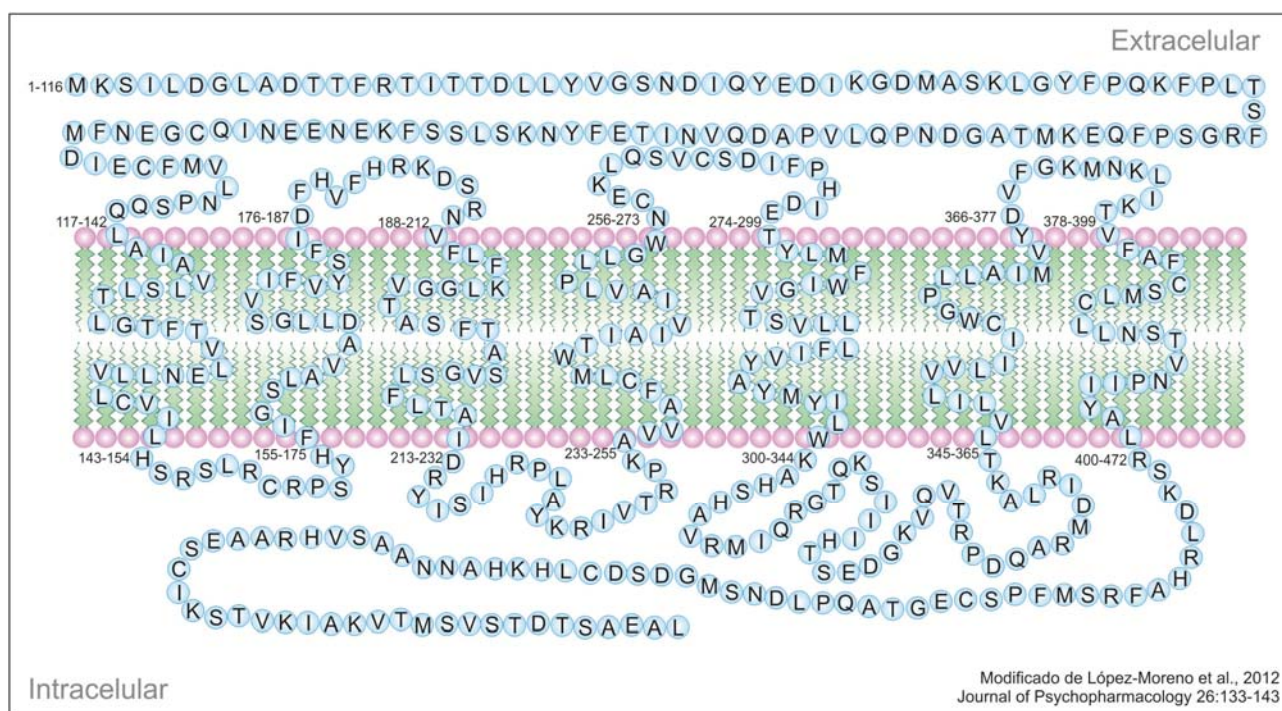


Figura 6. Esquema del receptor CB1 con su secuencia de aminoácidos y sus siete dominios transmembrana

El receptor CB2 está menos presente en el cerebro y se expresa principalmente en células inmunológicas donde modula la migración de estas células y provoca la liberación de citoquinas (Klein et al., 2003). No obstante, se han identificado receptores de tipo CB2 en algunas estructuras centrales como en el tronco cerebral, el córtex y el cerebelo, aunque el papel concreto que desempeñan este receptor en estas estructuras queda aún por descubrir (Pertwee et al., 2010; Van Sickle et al., 2005).

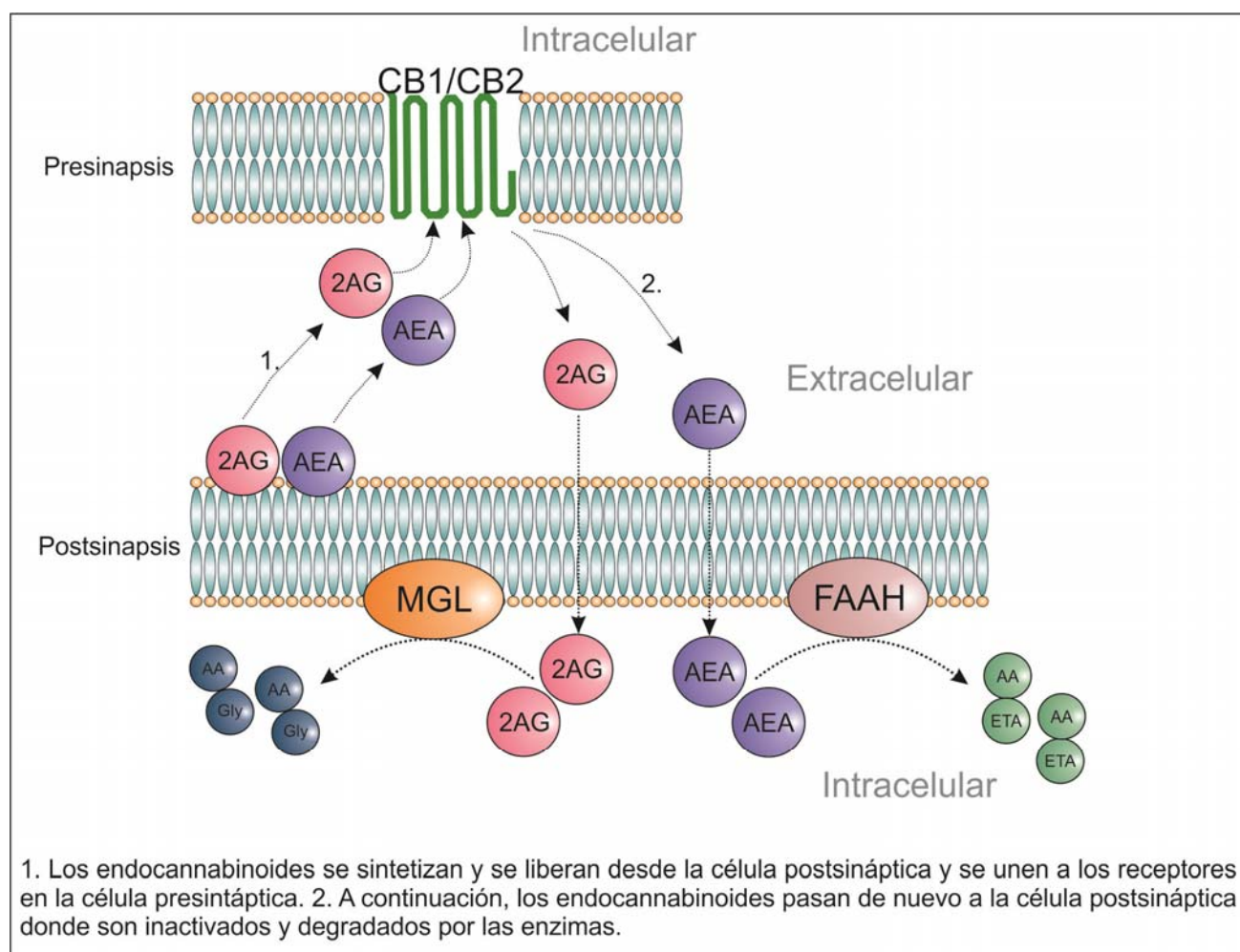
Los receptores endocannabinoides pertenecen a la denominada familia de los receptores acoplados a proteínas G o receptores transmembrana de siete dominios. Tanto CB1 como CB2, señalizan a través de proteínas Gi/o inhibiendo la enzima adenilil ciclase y estimulando proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAPK). A su vez, particularmente CB1 pueden unirse a diferentes tipos de canales iónicos (Ca^{2+} y K^{+}) y regular su actividad. Parece que esta capacidad de modular el funcionamiento de los canales iónicos es el mecanismo mediante el cual los receptores endocannabinoides presinápticos pueden modular la liberación de los neurotransmisores (Huang et al., 2001). Aunque CB1 y CB2 son los receptores endocannabinoides mejor caracterizados, algunas evidencias surgen la existencia de otros potenciales receptores endocannabinoides. Uno de estos

posibles receptores es el receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1) implicado principalmente en mediar sensaciones de dolor. Los estudios indican que este canal iónico se activa tanto por anandamida como por otros ligandos sintéticos de CB1 y CB2, además de que se encuentra frecuentemente co-expresado con CB1 en determinadas neuronas sensoriales primarias (Gómez-Ruiz et al., 2007; Di Marzo, 2002). Esto ha llevado a algunos autores a denominar el TRPV1 como “receptor cannabinoide ionotrópico” (Pertwee et al., 2010). Otro receptor potencialmente perteneciente a la familia de los endocannabinoides es el receptor acoplado a proteína G55 o GPR-55 (Pertwee, 2007; Ryberg et al., 2007). Aunque este receptor es filogenéticamente diferente y muestra una baja homología de secuencia con CB1 y CB2, se ha demostrado que puede ser activado por ligandos cannabinoides endógenos como anandamida y 2-AG, así como por algunos ligandos exógenos como delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y el ligando antagonista endocannabinoide sintético AM251. Sin embargo los diferentes estudios acerca de la capacidad de unión obtienen resultado controvertidos y esta capacidad parece depender más bien del tipo de célula y tejido donde se expresa el receptor (Sharir y Abood, 2010).

2.1.2. *Los ligandos cannabinoides endógenos y exógenos*

Los ligandos cannabinoides se pueden clasificar en tres categorías principales: endocannabinoides (o cannabinoides endógenos), fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos.

Los endocannabinoides más y mejor estudiados son los compuestos lipídicos anandamida y 2-AG. Ambos endocannabinoides son sintetizados y liberados sobre demanda, y por lo tanto, no se almacenan en vesículas como la mayoría de los neurotransmisores. En la figura 7 se muestra un esquema general del proceso de señalización de endocannabinoides. Como se puede observar, los endocannabinoides se liberan desde la neurona postsináptica y actúan sobre los receptores ubicados en la neurona presináptica a modo de señalización retrógrada modulando la actividad sináptica (Fisar et al., 2009). Finalmente, los endocannabinoides circulantes en el espacio extracelular pasan la membrana plasmática de la célula postsináptica donde son degradados por las enzimas correspondientes (ver apartado 2.1.3 “*Las enzimas del sistema endocannabinoide*” de esta Introducción) (figura 5). Hay que destacar que a día de hoy sigue existiendo una importante controversia sobre el mecanismo utilizado por los endocannabinoides para pasar la membrana plasmática, ya que aún no se disponen de evidencias para la existencia de proteínas transportadoras ni para mecanismos de difusión más simples (para una revisión ver Fowler, 2013).



1. Los endocannabinoides se sintetizan y se liberan desde la célula postsináptica y se unen a los receptores en la célula presináptica. 2. A continuación, los endocannabinoides pasan de nuevo a la célula postsináptica donde son inactivados y degradados por las enzimas.

Figura 7. Componentes y proceso general de señalización del sistema endocannabinoide

La anandamida fue el primer ligando endocannabinoide en ser descubierto (Devane et al., 1992). Se une tanto a receptores CB1 como a receptores CB2, aunque muestra mayor afinidad por el receptor CB1 sobre el cual actúa bien como un agonista total o bien como un agonista parcial dependiendo del tipo de célula y tejido (Gómez-Ruiz et al., 2007). Más allá, y como se ha indicado previamente, la anandamida también se une a otros receptores como TRPV1, GPR-55 y GPR-119. El segundo cannabinoide endógeno en ser descubierto fue el 2-AG (Mechoulam et al., 1995; Sigura et al., 1995). Este ligando es un agonista total de CB1 y CB2 y presenta aproximadamente la misma afinidad para ambos receptores. En comparación con la anandamida, 2-AG tiene mayor eficacia y potencia sobre el receptor CB2 y tiene un nivel basal mayor en el cerebro (Sigura et al., 1995).

Hasta la fecha se han identificado otros endocannabinoides, como 2-araquidonil gliceril éter (noladina), N-araquidonil-dopamina (NADA) y O-araquidonioiletanolamina (virodhamina). Sin embargo, sus mecanismos de acción, perfil farmacológico y caracterización aún no están completamente determinados (Pertwee, 2008).

Los fitocannabinoides son cannabinoides que se encuentran de manera natural en la planta *Cannabis Sativa* y de la cual se han llegado a identificar y aislar más de 60 compuestos

cannabinoides diferentes. Sin lugar a duda, el fitocannabinoide más popular y más estudiado es el THC, un agonista parcial de CB1 y CB2, y el cual es el compuesto psicotrópico principal del cannabis (Mechoulam y Hanus, 2000). Otro fitocannabinoide frecuentemente estudiado es el denominado CBD. Aunque este compuesto apenas muestra afinidad por ningún receptor cannabinoide conocido, tiene cierta actividad cannabimimética (Fisar et al., 2009).

Finalmente, la identificación y caracterización de los fitocannabinoides ha permitido el desarrollo de una gran cantidad de cannabinoides sintéticos, que tienen la capacidad de actuar tanto como agonista y como antagonista sobre ambos o de forma selectiva sobre solamente uno de los receptores cannabinoides. Entre ellos destacan los agonistas HU-210, WIN 55,212-2 y CP55,940 y los antagonistas SR141716A (también conocido como Rimonabant) y AM251 como los más populares. Muchos de estos cannabinoides sintéticos tienen mayor afinidad, eficacia y estabilidad metabólica que los fito- o los endocannabinoides y se utilizan principalmente con fines terapéuticos y en el ámbito de la investigación (López-Moreno y Bühler, 2013). En la tabla 2 se muestra una listado de los principales cannabinoides (endógenos y sintéticos) y fitocannabinoides.

Tabla 2. Resumen de los principales ligandos cannabinoides

Tipo	Categoría	Compuesto	Descripción
Agonistas endocannabinoides		Anandamida (AEA)	Agonista CB1, CB2 y TRPV1
		2-Araquidonilglicerol (2-AG)	Agonista total CB1 and CB2
		2-araquidonil-glicerol éter(Noladin éter)	Agonista CB1
		N-araquidonil-dopamina (NADA)	Agonista CB1 y TRPV1. Baja afinidad para CB2
		Virodamine	Agonista parcial CB1. Agonista total CB2
Agonistas fitocannabinoides		Delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 THC)	Agonista parcial CB1 y CB2
		Cannabidiol (CBD)	Poca afinidad para CB1 y CB2
		Cannabinol (CBN)	Agonista débil para CB1 y CB2
Agonistas sintéticos cannabinoides	Clásico	HU-210	Agonista CB1 y CB2
		Nabilona	Agonista CB1 y CB2
	No clásico	CP55940	Agonista total CB1 y CB2
		HU-308	Agonista selectivo para CB2
	Amino-alkilindol	WIN 55,212-2	Agonista total CB1 y CB2
		JWH-015	Agonista selectivo de CB2
	Eicosanoides	R-metanandamida (AM356)	Agonista selectivo de CB1
		Araquidonil-2-cloroetilamida (ACEA)	Agonista selectivo de CB1
Antagonistas sintéticos cannabinoides		Rimonabant (SR141716A)	Agonista inverso/ antagonista de CB1
		AM251	Agonista inverso/ antagonista de CB1
		AM630	Antagonista CB2
Inhibidores de la recaptación		AM404	Inhibidor de recaptación de Anandamida
		VDM11	Inhibidor de recaptación de Anandamida
Inhibidores FAAH		URB597	Inhibidor irreversible de FAAH
		URB532	Inhibidor irreversible de FAAH
Inhibidores MAGL		URB602	Inhibidor selectivo de MAGL

2.1.3. Las enzimas endocannabinoides

Una vez que los cannabinoides han ejercido su acción sobre el receptor son inactivados por las enzimas FAAH y MAGL.

FAAH es una proteína postsináptica integral de membrana. Esta enzima es responsable de degradar la anandamida en dos compuestos diferentes; ácido araquidónico y etanolamina (figura 7), aunque se demostrado que *in vitro* FAAH también es capaz de metabolizar 2-AG (Di Marzo y Petrocellis, 2006). En la figura 8 se muestra un esquema de la proteína FAAH con su secuencia de aminoácidos. En humanos, la enzima FAAH se encuentra ampliamente expresada en todo el cerebro y en algunos tejidos periféricos como páncreas y riñones. Además, la expresión de FAAH en el cerebro es altamente complementaria con la expresión del receptor CB1, aunque existen regiones con

una elevada presencia de proteína FAAH en ausencia de CB1, indicando que la anandamida puede tener algunas dianas diferentes a CB1 (como por ejemplo TRPV1) (Basavarajappa, 2007). En 2006 se identificó una segunda isoforma de la proteína FAAH, denominada FAAH-2 que comparte aproximadamente un 20% de su secuencia con FAAH. Esta proteína se encuentra principalmente en tejido cardíaco y en comparación con la enzima FAAH hidroliza principalmente amidas primarias de ácidos grasos como la oleamida (Wei et al., 2006).

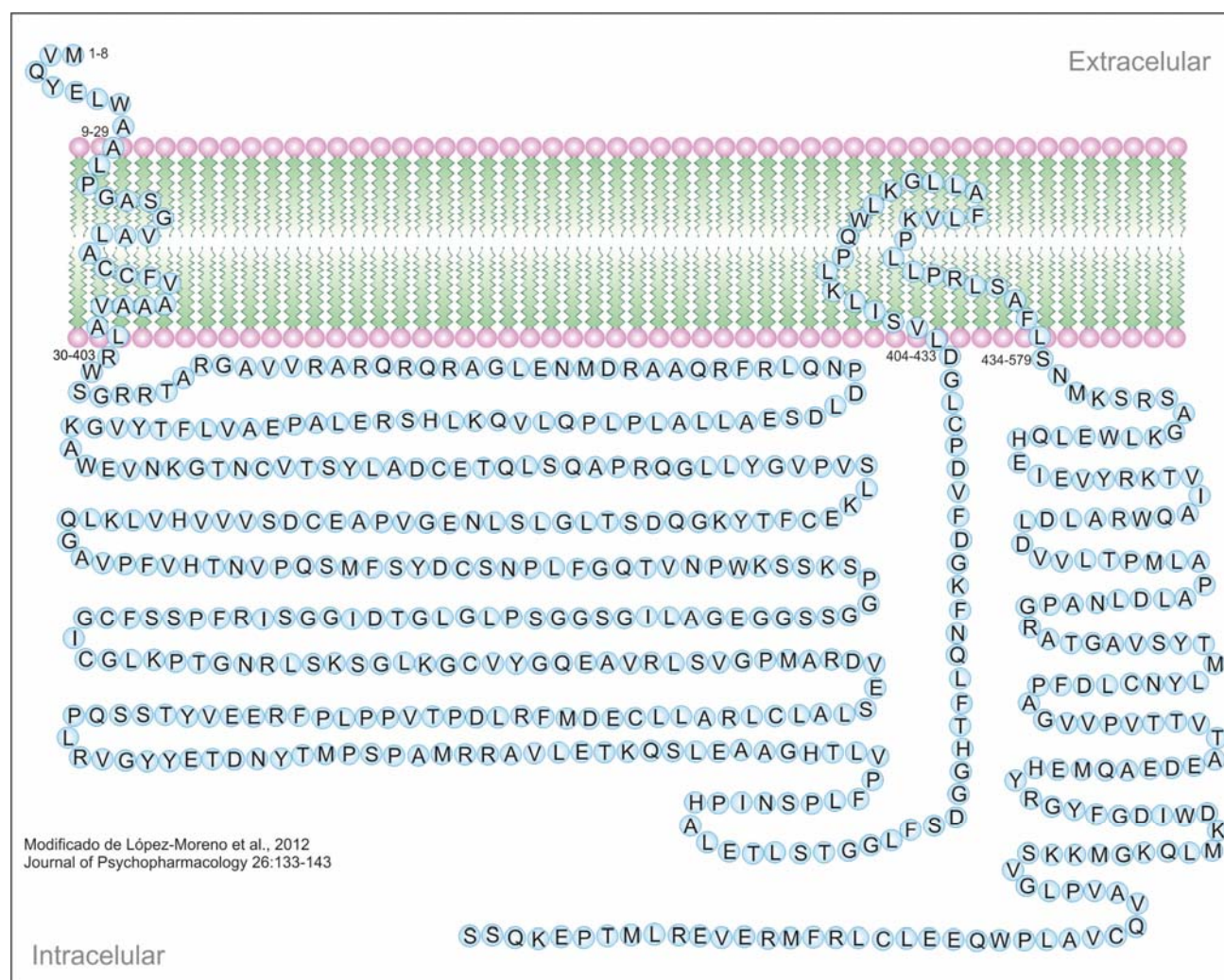


Figura 8. Esquema de la enzima FAAH con su secuencia de aminoácidos y su único dominio transmembrana

Por otra parte, la enzima MAGL se encuentra en la célula presináptica y principalmente hidroliza 2-AG en glicerol y ácido araquidónico (figura 5). Al igual que la enzima FAAH, su expresión es complementaria con CB1 a lo largo del cerebro, particularmente en hipocampo, córtex cerebral, tálamo anterior y cerebelo (Dinh et al., 2002).

El ácido amida N-aciletanolamina (NAAA) es una tercera enzima implicada en la inactivación de los cannabinoides. Sin embargo, aunque se ha observado que la anandamida puede ser degradada por esta enzima, claramente no es uno de sus sustratos principales. Por otro lado, NAAA no muestra actividad enzimática para 2-AG (Ueda et al., 2010).

2.2. El sistema endocannabinoide y alcohol

2.2.1. Implicación del sistema endocannabinoide en los mecanismos de recompensa

El sistema endocannabinoide mantiene estrechas conexiones con el sistema dopaminérgico y particularmente el receptor CB1 está altamente expresado en los circuitos de recompensa del cerebro. Esto explica, en parte, su implicación en la conducta motivada, el refuerzo y la recompensa, pero también su papel en algunas patologías como la adicción a las drogas de abuso (van der Stelt y Di Marzo, 2003). En el apartado 1 de esta Introducción ya se ha mencionado la implicación del sistema endocannabinoide en los efectos reforzantes y de recompensa de las drogas. Las evidencias disponibles a día de hoy indican que, más que actuar directamente sobre la liberación de dopamina en la vía mesocorticolímbica, los receptores CB1 controlan esta liberación modulando las señales inhibitorias y excitatorias que reciben las neuronas dopaminérgicas. Así, los endocannabinoides pueden ser liberados en el núcleo accumbens al igual que en el ATV y modular las aferencias glutamatérgicas y GABAérgicas mediante señalización retrógrada (Maldonado et al., 2006). Los endocannabinoides también intervienen en la plasticidad sináptica asociada a los procesos de aprendizaje y memoria relacionados con la adicción, induciendo mecanismos de depresión y potenciación a largo plazo de sinapsis glutamatérgicas y GABAérgicas del núcleo accumbens y del hipocampo (Chevalleyre y Castillo, 2004; Robbe et al., 2002).

2.2.2. Implicación del sistema endocannabinoide en el consumo y en las propiedades reforzantes del alcohol.

Varios estudios han indicado que cambios en la señalización endocannabinoide están involucrados en el desarrollo de la adicción y tolerancia al alcohol (Basavarajappa y Hungund, 2002). La administración de alcohol produce una liberación de endocannabinoides en el sistema nervioso central y parece que los efectos desencadenados por el consumo agudo de alcohol son mediados en parte por esta liberación de endocannabinoides y su subsecuente acción sobre la neurotransmisión (Pava y Woodward, 2012). En este sentido, se ha observado que el consumo de alcohol incrementa el nivel de anandamida y 2-AG en cerebelo y en tejido del núcleo accumbens (Basavarajappa et al., 2003, Caillé et al., 2007) (figura 9); y que la administración crónica de alcohol provoca además una

regulación a la baja de los receptores CB1 (sin producir cambios en su afinidad) (Basavarajappa et al., 1998). Esta regulación a la baja de la expresión de CB1 puede deberse a la sobreestimulación de los receptores por el incremento de liberación de endocannabinoides (Basavarajappa y Hungund, 2002). La relación entre alcohol y aumento de liberación de endocannabinoides también se ha observado a la inversa. Estudios farmacológicos han determinado que un aumento de liberación de endocannabinoides mediante la administración aguda de agonistas cannabinoides sintéticos (como WIN 55,212-2 o CP55,940) estimula el consumo voluntario de alcohol en determinadas cepas de ratas (Colombo et al., 2002; Gallate et al., 1999) mientras que la administración de un antagonista cannabinoide como SR141716A reduce el consumo (Colombo et al., 1998). Sin embargo, en contraste con los hallazgos expuestos anteriormente, existen también evidencias de que la administración aguda de etanol produce una reducción de la señalización endocannabinoide en varias regiones cerebrales (Ferrer et al., 2007; Rubio et al., 2007) indicando que quizá el efecto de la interacción entre sistema endocannabinoide y alcohol depende de la región cerebral (Pava y Woodward, 2012).

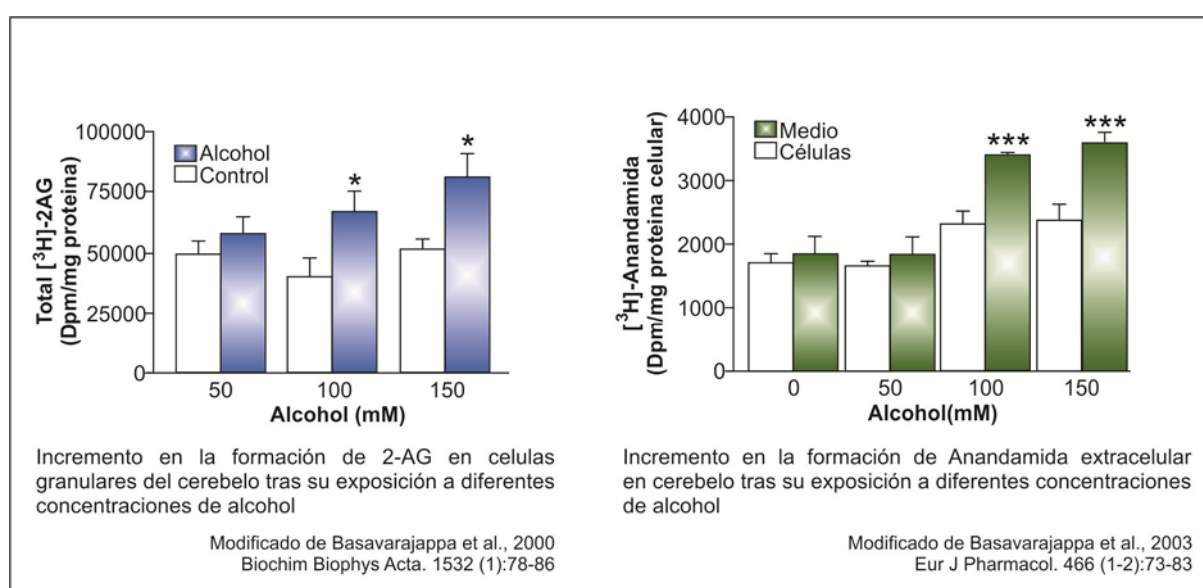


Figura 9. Incremento en la formación de endocannabinoides tras la exposición a alcohol *in vitro*

Los modelos animales modificados genéticamente han permitido obtener más datos acerca de la base genética que subyace a la relación entre alcohol y sistema endocannabinoide. De esta forma, cepas de ratones a los cuales se les ha eliminado o silenciado el gen que codifica para el receptor CB1 (*CNRI*), muestran un reducido consumo y una reducida preferencia por el alcohol, acompañada de una completa ausencia de liberación de dopamina en el núcleo accumbens en respuesta a la administración de alcohol (Hungund et al., 2003). Este hecho sugiere que se requiere del receptor CB1 para inducir la activación de neuronas dopaminérgicas del ATV en respuesta a la

administración de alcohol (Cheer et al., 2007). Por otro lado, ratones carentes de la proteína FAAH incrementan significativamente su preferencia por alcohol y muestran un mayor nivel de consumo de alcohol que ratones que expresan la enzima (Basavarajappa et al., 2006; Blednov et al., 2007). Dado que estos ratones mutantes muestran unos niveles de anandamida 15 veces más elevados (Blednov et al., 2007), este hallazgo confirma la relación entre aumento de endocannabinoides e incremento de consumo de alcohol. En humanos, por otra parte, se ha determinado que la presencia de una o varias variantes genéticas en el gen *CNR1* como también en el gen *FAAH* confieren una mayor vulnerabilidad para el desarrollo de una adicción al alcohol y otras drogas (Flanagan et al., 2006; Marcos et al., 2012; Schimdt et al., 2002; Sipe et al., 2002). En el siguiente apartado se profundizará en la base genética de la adicción a las drogas de abuso.

3. BASES GENÉTICAS DE LA ADICCIÓN A LAS DROGAS DE ABUSO

3.1. Factores de vulnerabilidad para la adicción a las drogas de abuso

La mayoría de las personas que han consumido alguna vez en su vida alguna o algunas drogas no llegan a desarrollar una adicción, incluso cuando la exposición a estas drogas ha sido prolongada en el tiempo. Sin embargo, otras personas desarrollan fácilmente una adicción, aún cuando el tiempo de exposición ha sido relativamente breve (Hiroi y Agatsuma, 2005). En consecuencia, es importante averiguar cuáles son los factores que explican por qué algunas personas pasan de un estado de consumo inicial a una adicción crónica y otras no. Hay que determinar los factores de vulnerabilidad a la adicción.

Existen tres niveles de vulnerabilidad: factores sociodemográficos y socioculturales; factores psicológicos y psiquiátricos; y factores biológicos y genéticos (Swendsen y Le Moal, 2011). Es importante tener en cuenta que estos tres niveles están estrechamente relacionados entre ellos y frecuentemente es su interacción concreta la que da lugar a un fenotipo adicto.

En el *nivel sociocultural y sociodemográfico* se encuentran todas aquellas variables que caracterizan la población en su totalidad, como por ejemplo localización geográfica o cultura. También se incluyen en este nivel aquellas variables que caracterizan un individuo dentro de una población determinada y puedan influir en la probabilidad de este individuo de consumir drogas (edad, sexo, raza, nivel de educación...) (Grant et al., 1998; Merikangas et al., 2010; Pitkänen et al., 2005).

En el *nivel psicológico y psiquiátrico* se reflejan las preferencias, experiencias o problemas propios del individuo. Este nivel también incluye la comorbilidad con otros trastornos o enfermedades, como ansiedad, depresión o trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Grant et al., 1995; Regier et al., 1990).

Finalmente, en el *nivel biológico y genético* incluye los factores que determinan los efectos fisiológicos concretos que desencadenará una determinada sustancia en un individuo y que influyen en el potencial adictivo que tendrá esta sustancia (Swendsen y Le Moal, 2011). Estos factores pueden derivar del propio consumo, como los cambios neuroplásticos adaptativos que se desarrollan en el cerebro en respuesta a un consumo continuado (ver apartado 1.4. "Alcohol y cerebro: daños estructurales, funcionales y alteraciones cognitivas y conductuales" de esta Introducción), así como de la presencia de variantes genéticas, comunes o no comunes, en el genoma. Estas variantes pueden afectar a la configuración estructural y/o funcional de las proteínas e influir así en su actividad. Un funcionamiento anómalo de las proteínas puede entonces repercutir en el funcionamiento de todo un

sistema (p.e. sistemas de señalización celular) y de esta manera afectar a la farmacodinamia y farmacocinética de las drogas en el cerebro. Este factor genético de las adicciones hace que éstas sean una enfermedad que posee un importante componente hereditario.

3.2. Heredabilidad de la adicción

En términos estadísticos, la heredabilidad hace referencia a la proporción del total de la varianza del fenotipo que puede ser atribuido a los factores genéticos (Agrawal y Lynskey, 2008). Aunque en un primer momento puede parecer paradójico (porque inicialmente se elige consumir o no la droga) los estudios realizados demuestran que las adicciones son unas de las enfermedades psiquiátricas que presentan mayor heredabilidad (Goldman et al., 2005) y por tanto tienen una importante base genética.

El estudio de la base genética de las adicciones se lleva a cabo utilizando diferentes metodologías y modelos. En humanos, los estudios de familias y gemelos son de gran utilidad para determinar la heredabilidad *per sé* de las adicciones mientras que los estudios de ligamiento basados en familias y los estudios de asociación permiten entrar en mayor detalle al proporcionar información acerca de los *loci* concretos involucrados en la adicción y conductas relacionadas con el consumo de drogas. Los modelos animales, por otro lado, permiten determinar el papel concreto que puede desempeñar uno o varios genes en un fenotipo determinado relacionado con las sustancias de abuso al poder manipular selectivamente un gen de manera experimental.

3.2.1. Estudios de familias, de adopciones y de gemelos

Los estudios basados en familias examinan el riesgo de desarrollar un trastorno adictivo en descendientes de primer grado de individuos con o sin trastorno adictivo. Estos estudios han permitido determinar que la adicción al alcohol y otras adicciones se agrupa en familias. Así diferentes trabajos han determinado que familiares directos de personas alcohólicas tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar una adicción al alcohol que familiares directos de personas no alcohólicas, teniendo, por ejemplo, los hijos de padres alcohólicos hasta cinco veces mayor riesgo de llegar a ser alcohólicos (Bierut et al., 1998; Merikangas et al., 1998; Midanik et al., 1983; Nurnberger et al., 2004). Aunque los estudios de familias son de utilidad para dar una primera pista sobre la implicación de factores hereditarios en los trastornos adictivos, no permiten distinguir claramente si la causa real de la transmisión es de naturaleza genética o un factor ambiental compartido por los miembros de la unidad familiar (Agrawal y Lynskey, 2008).

Los estudios de adopciones se basan en la comparación entre la conducta de los descendientes adoptados y la conducta de los padres biológicos y adoptivos. Se presupone que la presencia de similitudes entre la conducta de los descendientes y la conducta de los padres biológicos, determina la existencia de una influencia genética sobre esta conducta, mientras que similitudes entre la conducta de los descendientes y la conducta de los padres adoptivos se deben a influencias ambientales. Desde los primeros estudios llevados a cabo a principio de los años 70 (por ejemplo, Goodwine et al., 1973) se ha observado que existen diferencias significativas entre hijos adoptados de padres biológicos con un trastorno adictivo e hijos adoptados cuyos padres biológicos no presentan ningún trastorno adictivo en cuanto a la presencia de consumo de drogas, alcoholismo y tratamiento psiquiátrico (Cadoret et al., 1986, 1995; Yates et al., 1996). De esta manera, los resultados de los estudios de adopciones apoyan la presencia de factores hereditarios en el desarrollo de trastornos adictivos. Sin embargo, este tipo de estudios presenta una serie de limitaciones importantes: aparte de que por su naturaleza metodológica son estudios complicados de realizar y poco frecuentes, la población de padres biológicos, adoptivos y niños adoptados posiblemente presenten una serie de características que no permiten extender los resultados a la población general. Por otra parte, estos estudios no permiten excluir la influencia de factores externos que hayan ocurrido en el periodo prenatal (Agrawal y Lynskey, 2008).

Posiblemente los estudios con gemelos son el tipo de estudio más popular para investigar la contribución relativa de factores genéticos y factores ambientales sobre la conducta adictiva. Estos estudios, además de proporcionar información sobre la carga genética de las adicciones, también permiten obtener datos acerca de la contribución del contexto, incluida la disponibilidad y la exposición a una sustancia, así como la participación de ambientes compartidos y no compartidos (Li y Burmeister, 2010). De esta manera, los estudios con gemelos suelen utilizar tanto datos de gemelos (hermanos homocigóticos/identicos) como también de mellizos (hermanos dicigóticos/ no idénticos), criados juntos o por separados, con el objetivo de discriminar la influencia genética de la influencia del ambiente sobre un determinado fenotipo, como por ejemplo, adicción (Agrawal y Lynskey, 2008).

Los resultados de varios estudios con gemelos indican que la heredabilidad de la adicción al alcohol es de entre 50-70% (figura 10). Valores similares también se han obtenido para varias conductas relacionadas con el alcohol como el consumo severo y el consumo problemático (Agrawal y Lynskey, 2008). Por otro lado, la adicción al tabaco y las conductas relacionadas con el consumo de tabaco han sido el objetivo de un meta-análisis publicado en el 2003 (Li et al., 2003) en el que se incluyeron un total de 16 estudios con gemelos. En este estudio se ha determinado que la heredabilidad para el inicio del tabaquismo es del 50%, mientras que para la adicción a la nicotina la

heredabilidad es del 59%. Más allá, se observó que la influencia genética en el consumo de tabaco se ve afectada por el género. Así, en mujeres, existe una mayor influencia genética sobre el inicio del tabaquismo que sobre la persistencia del consumo, mientras que en hombres se observa justo el hecho contrario.

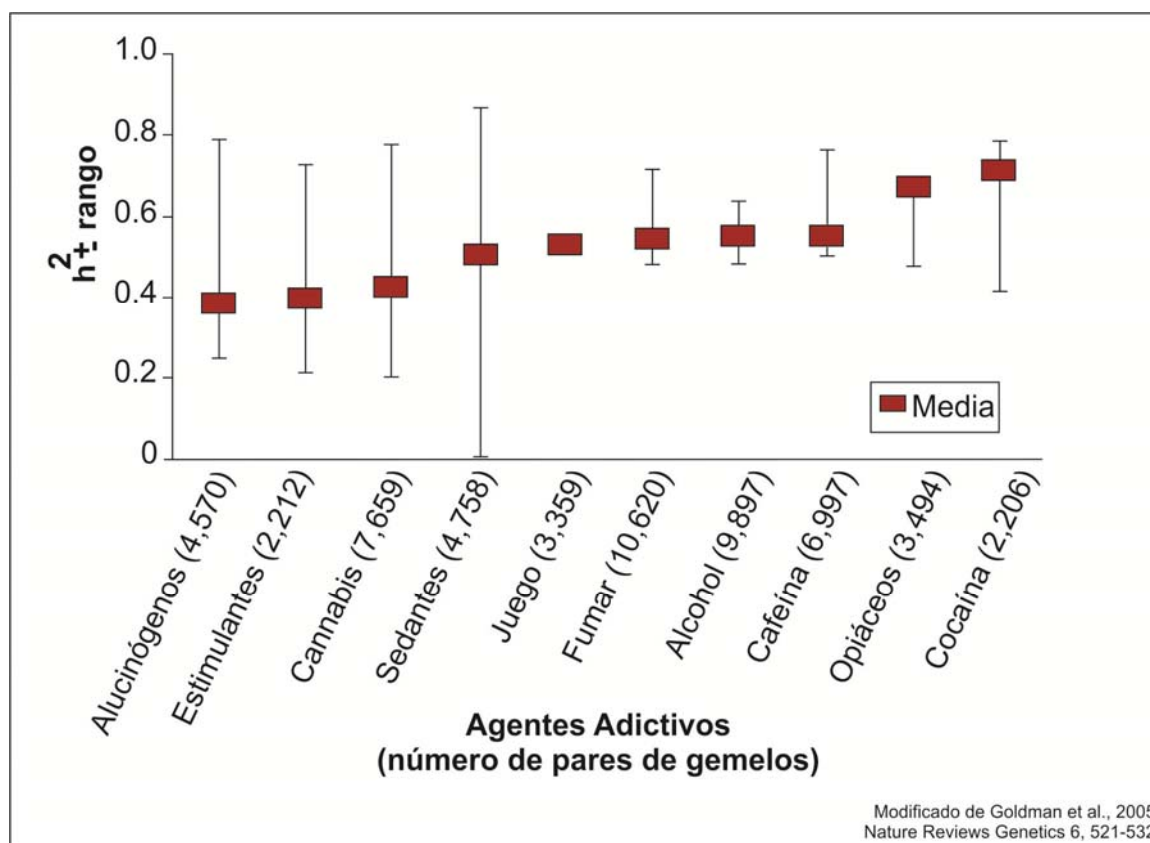


Figura 10. Heredabilidad de trastornos adictivos según el agente adictivo

En comparación con la relativamente extensa literatura sobre alcohol y tabaco, menos estudios han utilizado la metodología con gemelos para examinar las influencias genéticas sobre la adicción a las drogas ilícitas. Estudios con gemelos y fenotipos relacionados con el cannabis han mostrado rangos de heredabilidad muy amplios con índices comprendidos entre el 34% y 78% (Agrawal y Linskey, 2006). Otros estudios que examinaron la influencia genética sobre conductas relacionadas con el consumo de estimulantes, sedativos y heroína han obtenido índices de heredabilidad de 33%, 27% y 54%, respectivamente (Tsuang et al., 1996, 1998).

Cabe destacar que muchos estudios con gemelos han constatado el importante solapamiento entre la predisposición genética a la adicción para la mayoría de las diferentes clases de drogas. Por ejemplo, estudios indican que la adicción a la nicotina y al alcohol comparten más del 60% de su vulnerabilidad genética (Li y Burmeister, 2010).

Los estudios con familias, de adopción y sobre todo los estudios con gemelos permiten concluir por tanto que la vulnerabilidad a las adicciones es un rasgo complejo con una gran influencia genética que es ampliamente compartida por individuos que abusan de diferentes sustancias adictivas (Uhl et al., 2008).

3.2.2. Estudios de ligamiento y estudios de asociación

Como se ha mencionado previamente, los estudios de familias, adopciones y gemelos han contribuido, y siguen contribuyendo, a discriminar la parte hereditaria implicada en las conductas adictivas. Sin embargo, este tipo de estudios no permiten determinar el número, localización o identidad concreta de los genes responsables. Las dos estrategias principales para resolver estas cuestiones son los estudios de ligamiento y los estudios de asociación. Ambas metodologías se basan fundamentalmente en relacionar un marcador genético (entendido como una secuencia específica y conocida del ADN) a un fenotipo adicto concreto en una serie de individuos (Crabbe, 2002).

Los estudios de ligamiento utilizan unidades de familias para identificar regiones cromosómicas que son compartidos por familiares afectados (es decir, adictos) con mayor frecuencia de los que se esperaría por el azar (Concannon et al., 2009). Por lo tanto, este tipo de estudios examinan la co-segregación de determinados marcadores dentro de familias. Las regiones en el genoma que muestran evidencias de co-segregación a continuación son sometidas a un mapeo más fino (*“fine mapping”*) para concretar las regiones asociadas al fenotipo adicción.

Aunque existe un considerable número de estudios de ligamiento para varias clases de adicciones, los resultados que se obtienen frecuentemente solo alcanzan una significación nominal y existe relativamente poco consenso entre ellos, sobre todo para la adicción al alcohol. Así, los diferentes estudios encuentran señales de ligamiento relacionadas a la adicción al alcohol en varios cromosomas a lo largo de todo el genoma, incluido el cromosoma 1, 2, 4, 8, 9, 18 y 22 (Wang et al., 2012) (figura 11). Esto probablemente es un indicador de que las adicciones son enfermedades poligénicas, con varios loci genéticos que contribuyen en su predisposición y desarrollo. Debido a ello, los estudios de asociación son necesarios para verificar cuál de estos resultados de ligamiento son los más probables de ser “reales” (Uhl et al., 2008).

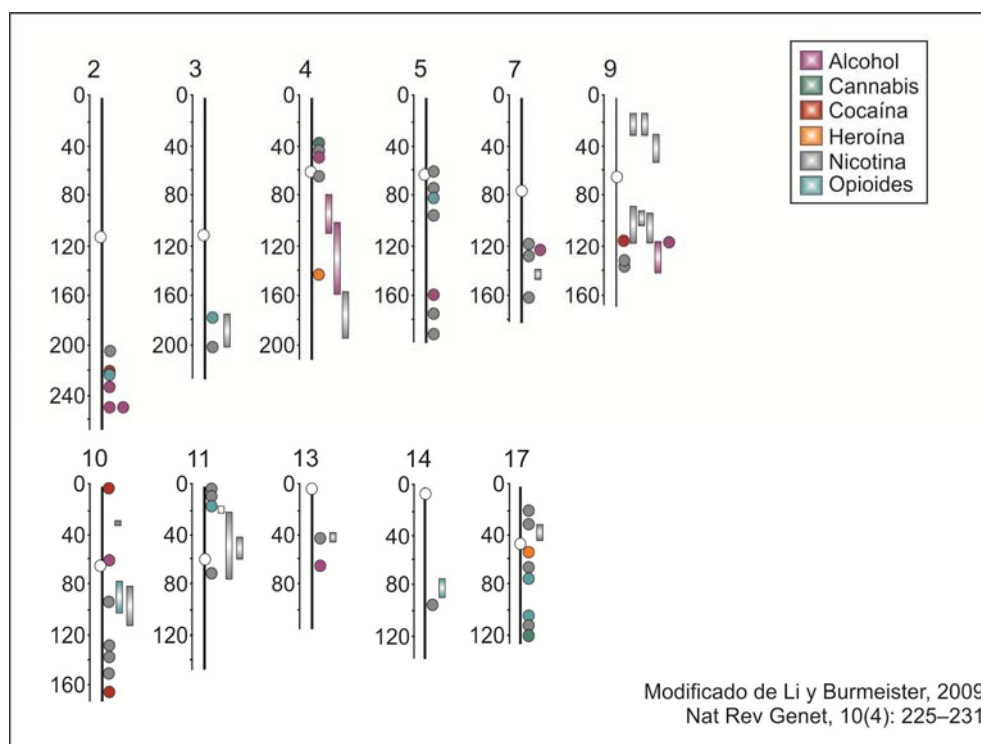


Figura 11. Localización cromosómica de los picos o regiones de ligamiento para la adicción a diferentes drogas de abuso

Los estudios de asociación examinan la relación entre marcadores genéticos y el trastorno adictivo en una muestra de casos y controles independientes entre ellos (e.d., no familiares). Se basan en el supuesto de que un marcador genético estará asociado con la adicción si su frecuencia de aparición difiere significativamente entre el grupo de casos y controles. Este marcador asociado con la adicción puede entonces ser una variante genética causal directa o estar en desequilibrio de ligamiento con verdadera variante causal (Morozova et al., 2012). Existen diferentes diseños metodológicos para los estudios de asociación, entre los cuales destacan los estudios de asociación de genes candidatos y los estudios de asociación del genoma completo (*Genome Wide Association Studies*, GWAS) (Concannon et al., 2009). En los primeros se examina la diferencia entre la frecuencia de aparición de un marcador genético (p.e. un alelo) específico y seleccionado *a priori* por su elevada probabilidad de estar relacionado con la adicción. Los GWAS, por el contrario, son estudios libres de hipótesis que examinan 300.000 hasta 1 millón de marcadores genéticos diferentes a lo largo del genoma de un gran número de individuos. Gracias a que en los últimos años se han desarrollado diferentes plataformas de genotipados de alto rendimiento (*“high throughput genotyping”*) y catálogos de variantes genéticas humanas como el “HapMap Project” y el “1000 Genomes Project”, este tipo de estudios son cada vez más populares y asequibles (McCarthy et al., 2008).

Los estudios de asociación han tenido un éxito relativo en determinar la etiología genética de las adicciones. De esta manera, mientras que los estudios genéticos de fenotipos relacionados con la adicción a la nicotina han podido identificar exitosamente varios loci de riesgo mediante estudios de genes candidatos y de GWAS, para los loci relacionados con la adicción al alcohol han sido menos fructíferos. Así, aunque los estudios de genes candidatos han detectado variantes genéticas asociadas con el riesgo de adicción al alcohol en determinadas poblaciones, los GWAS sobre alcoholismo no han producido evidencias concluyentes (Wang et al., 2012).

3. 3. Modelos animales para el estudio de la genética de la adicción

A parte de los estudios genéticos en humanos, los modelos animales son de gran utilidad para determinar las bases genéticas de las adicciones. Aunque existen una gran variedad de modelos animales que se pueden utilizar en el estudio de las adicciones desde gusanos (*C.elegans*), moscas (*Drosophila melanogaster*) hasta peces (Pez Zebra), las ratas y ratones son los más populares. Esto se debe mayormente a que el genoma humano y el genoma de ratones y ratas son altamente homólogos, lo que permite extrapolar gran parte de la funcionalidad genética entre ambas especies (Fowler y Kenny, 2012). Así, los modelos de ratas y ratones son especialmente útiles para aislar el impacto concreto que tienen genes específicos sobre las conductas relacionadas con la adicción e identificar mecanismos neurobiológicos hasta ahora desconocidos (Fowler y Kenny, 2012). Para todo ello se dispone actualmente de un gran número de diferentes cepas seleccionadas y cepas endogámicas de ratones que difieren significativamente en su fenotipo adictivo, y también de un importante número de diferentes ratones mutantes como los knockout y knockins.

Existen numerosos estudios en los cuales se demuestra que las diferentes cepas endogámicas de ratas y ratones difieren en su respuesta conductual y bioquímica a las drogas de abuso (Belknap et al., 1993; Crawley et al., 1997) y hasta la fecha se han creado varias líneas seleccionadas específicamente por su elevada o disminuida sensibilidad al alcohol y otras drogas (p.e. *high alcohol preferring* y *low alcohol preferring* líneas de ratones) (Carlson y Perez, 1997; Grahame et al., 1999). Estas líneas y cepas son de gran valor para determinar qué regiones cromosómicas determinan estas diferencias genéticas y establecer mapas de locus de caracteres cuantitativos (QTL) (Mayfield et al., 2008). QTLs identificados hasta la fecha incluye una región del cromosoma 4 en la cual se ubica el gen *Mpdz* en relación a síntomas de abstinencia al alcohol (Fehr et al., 2002) así como una región en el cromosoma 1 que incluye el genes *Kcnj9* que codifica el receptor GIRK3 (Kozell et al., 2009) Otra zona más distal del cromosoma 1 en ratones también ha revelado QTLs asociados con el consumo de alcohol y síntomas de abstinencia. Uno de los genes albergados en esta región es el gen *HTR1B*

codificante del receptor 5-HT_{1B} que tanto en ratones y humanos ha sido asociado con agresividad y mayor consumo de alcohol (Morozava et al., 2012). Más recientemente se han implicado también regiones específicas del cromosoma 3 y 9 en la preferencia de alcohol (Bice et al., 2009, 2011).

A diferencia de las cepas endogámicas y de las líneas seleccionadas, los ratones mutantes permiten estudiar el papel concreto que juega un gen específico en las diferentes conductas relacionadas con la adicción. También posibilitan investigar la relevancia funcional que tienen las diferentes vías cerebrales subyacentes a las conductas relacionadas con la adicción utilizando manipulaciones experimentales que no son permisibles en sujetos humanos (Fowler y Kenny, 2012). Para ello, una de las estrategias es la creación de los denominados ratones *knockout*. Consiste en eliminar la expresión de un gen diana del genoma del ratón y observar las consecuencias bioquímicas y conductuales que esto conlleva. Para este fin se dispone de una amplia batería de test conductuales específicos para las adicciones como son la autoadministración de determinadas drogas, el condicionamiento de lugar preferente, registros de la actividad locomotora, etc. (Nestler, 2000). Gracias a estos modelos se ha podido verificar la implicación de genes como *OPRM1*, *SLC6A3*, *CNR1*, *β2nAChR* y *α5nAChR* en las conductas relacionadas con la adicción a los opiáceos, estimulantes, cannabinoides y nicotina, respectivamente (Fowler et al., 2011; Giros et al., 1996; Ledent et al., 1999; Matthes et al., 1996; Rocha et al., 1998;).

Otro tipo de ratón mutante son los llamados ratones *knockins*. Al contrario que en los ratones *knockout*, a éstos ratones se les ha alterado un gen diana para que exprese la proteína con un funcionamiento modificado respecto a los ratones wild-type, o sobreexpresa la proteína, o bien, exprese la proteína en un tipo de células que normalmente no la expresan. Con este tipo de modelo se han llegado a crear ratones cuyo gen *Slc6a3* produce un transportador de dopamina insensible al bloqueo por cocaína, con la consecuencia de que estos ratones ni experimentaban condicionamiento de lugar preferente inducido por cocaína, ni se autoadministran cocaína, y carecen de algunas conductas inducidas por cocaína (Chen et al., 2006; Thomsen et al., 2009; Tilley et al., 2009; Tilley y Gu, 2008).

Los modelos animales son por lo tanto altamente complementarios a los estudios genéticos humanos porque permiten verificar y concretar los resultados obtenidos en los estudios de asociación de genes candidatos y de genoma completo, así como determinar posibles nuevos locus implicados en la adicción.

4. MARCADORES GENÉTICOS DE LA ADICCIÓN A LAS DROGAS DE ABUSO

4.1. Biomarcadores y endofenotipos en la adicción a las drogas

4.1.1. Biomarcadores: definición, clasificación y aplicación en los trastornos de adicción a las drogas de abuso

A día de hoy no existe una definición ampliamente aceptada de qué compone o constituye un biomarcador. Según el Grupo de Trabajo para la Definición de Biomarcadores del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH) el término se define como: “una característica que se puede medir y evaluar objetivamente a modo de indicador de un proceso biológico normal, patológico o de una respuesta farmacológica tras una intervención terapéutica” (Biomarkers Definitions Working Group, 2001). Un biomarcador es por lo tanto un indicador de presencia o del alcance de un proceso que está directamente relacionado con la manifestación clínica o efecto de una determinada enfermedad (Ritsner y Gottesman, 2009).

Según su aplicación existen diferentes tipos de biomarcadores: marcadores antecedentes, que miden el riesgo de desarrollar una enfermedad; marcadores de cribado, que permiten la detección de la enfermedad en una población clínica o subclínica; marcadores diagnósticos, que posibilitan la identificación de la enfermedad; marcadores pronósticos, que permiten estimar el curso de una enfermedad; y finalmente los marcadores de estratificación que predicen la probabilidad de que el individuo responda o no a un determinado tratamiento (p.e. farmacológico) (Ritsner y Gottesman, 2009). Cabe destacar que dentro de los marcadores antecedentes se encuentran aquellos marcadores genéticos basados en variantes genéticas que están asociados con determinadas enfermedades, como la adicción.

Aunque diversos autores han propuesto diferentes clasificaciones para los diversos tipos de biomarcadores (véase Bauer et al., 2006; Danhof et al., 2005), el Grupo de Trabajo sobre Biomarcadores y Surrugate Endpoints (“*Biomarker and Surrogate Endpoint Working Group*”) del NIH acordó clasificar los biomarcadores en tres tipos diferentes: Tipo 0, Tipo I y Tipo II. Los de Tipo 0 son marcadores de la historia natural de la enfermedad y correlacionan de forma longitudinal con índices clínicos conocidos, como los síntomas, a lo largo de todo el estado de enfermedad. Los marcadores de Tipo 1 señalan los efectos de una intervención de acuerdo con su mecanismo de acción. Finalmente, los biomarcadores de Tipo II son los denominados “*Surrogate Endpoints*” porque cambios en estos marcadores predicen una mejora clínica (Lesko et al., 2001). Un “Surrogate

Endpoint” es una medida de laboratorio o signo fisiológico que puede utilizarse para sustituir un Endpoint con significado clínico, entendido este último como una medida directa de cómo se siente, funciona o sobrevive el paciente y que se supone que predice el efecto de la intervención o terapia (Frank y Hargreaves, 2003).

Otra forma más sencilla de clasificar a los biomarcadores es dividirlos en marcadores de rasgo (“*trait biomarker*”) y marcadores de estado (“*state biomaker*”) (por ejemplo, Koychev et al., 2011; Lang y Mikulis, 2009). Los marcadores de rasgo son aquellos que indican procesos biológicos, neuropsicológicos o conductuales que son antecedentes de la patofisiología de la enfermedad (marcadores antecedentes), mientras que los marcadores de estado engloban aquellos procesos que reflejan la fase de la manifestación clínica de una enfermedad en la que se encuentra un individuo (Ritsner y Gottesman, 2009).

En el campo de las adicciones a las drogas de abuso existen a día de hoy algunos biomarcadores periféricos (e.d. que se pueden medir en sangre, orina, saliva,...) bien establecidos, sobretudo para el alcohol y la nicotina. Estos biomarcadores ayudan tanto al diagnóstico y a la monitorización del desarrollo de la adicción y/u otras condiciones medicas asociadas, como a la evaluación de los efectos de la intervención/tratamiento. Finalmente, también permiten determinar y categorizar diferentes fenotipos relacionados con la adicción y ayudar así a identificar individuos que responden mejor o peor a un determinado tratamiento, especialmente a fármacos (Litten et al., 2010).

La tabla 3 resumen los biomarcadores periféricos más utilizados para las conductivas relacionadas con el alcohol y nicotina.

4.1.2. Los endofenotipos en la búsqueda de nuevos marcadores genéticos

Un tipo importante de biomarcador de rasgo o antecedente son los fenotipos intermedios o endofenotipos. Se definen por (1) estar asociado con la enfermedad en una población; (2) ser heredable; (3) ser independiente del estado (e.d. se manifiesta tanto cuando la enfermedad está presente como cuando no está presente); (4) en familias, tanto la enfermedad como el endofenotipo se co-segregan; y (5) en familias afectadas, se encuentra el endofenotipo con mayor frecuencia en miembros no afectados que en la población general (Gottesman y Gould, 2003).

En los últimos años, los endofenotipos han ganado cierta popularidad como estrategia para determinar la etiología genética de las enfermedades psiquiátricas, incluidas las adicciones (Kendler y Neable, 2010) y por lo tanto son de gran utilidad para encontrar nuevos (bio-) marcadores genéticos.

Tabla 3. Características de los biomarcadores para alcohol y nicotina

Droga	Biomarcador	Tipo de biomarcador	Tipo de muestra	Ventana temporal de evaluación	Sensibilidad
Alcohol					
Tradicionales	GGT	Cribado/ Diagnóstico	Sangre	2 a 3 semanas	Moderada
	AST y ALT	Cribado/ Diagnóstico	Sangre	2 a 3 semanas	Menor que GGT
	MCV	Cribado/ Diagnóstico	Sangre	Hasta varios meses	Menor que GGT
	%CDT	Cribado/ Diagnóstico	Sangre	2 a 3 semanas	Moderada
Nuevos y prometedores	5-HTOL/ 5-HIAA	Cribado/ Diagnóstico	Orina	1 día	Elevada
	EtG	Prognóstico/ Cribado	Orina	Varios días	Elevada
			Pelo	Varios meses	Desconocida
	EtS	Prognóstico	Orina	1 a 2 días	Desconocido
	FAEE	Prognóstico/ Cribado	Pelo	Varias semanas	Desconocido
			Sangre	2 días	Desconocido
	PETH	Cribado	Sangre	1 a 2 semanas	Elevada
Nicotina					
	CO	Cribado	Aire Respirado	2-3 horas	Moderada
	Cotina	Cribado/ Diagnóstico	Sangre	10-30horas	Elevada
			Orina	48 horas	Elevada

Abreviaciones: GGT, gamma-glutamyl transpeptidasa; AST, aspartato aminotransferasa; ALT alanina aminotransferasa; MCV, volumen corpuscular medio; CDT, transferrina deficiente en carbohidratos; 5-HTOL, 5 hidroxitriptofano; 5-HIAA, 5 hidroxindolacetico; EtG, etilglucurónido; EtS, sulfato de etilo; FAEE, esteres etilicos de acidos grasos; PETH, fosfatidil etanol; CO, monóxido de carbono

* Ventana temporal de evaluación: tiempo que el biomarcador es medible en la muestra después del último consumo

La principal razón para ello se basa en que los endofenotipos permiten diseccionar entidades fenotípicas complejas, como las adicciones, en entidades biológicas más sencillas. Como los genes per sé no codifican entidades tan complicadas como las psicopatologías, es más razonables suponer que la penetrancia del gen será mayor en un fenotipo más biológico y sencillo (Meyer-Lindenberg y Weinberger, 2006). Por lo tanto, el efecto genético sobre el endofenotipo será más fuerte que sobre la enfermedad psiquiátrica, lo que representa una oportunidad para un mayor acercamiento al ADN, facilitando determinar su base genética (Gottesman y Gould, 2003; Kendler y Neale, 2010).

Debido a que el concepto de endofenotipo es relativamente nuevo en el campo de las adicciones, existen aún muy pocos estudios que hayan explorado los endofenotipos de conductas relacionados con la adicción. Haciendo una búsqueda sencilla en la base de datos PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) utilizando los términos “endophenotype” AND “addiction”, se obtiene un total de 59 resultados, de los cuales 26 han sido publicados desde el año 2012. Sin embargo, los trabajos publicados avalan la utilidad de incorporar los endofenotipos en el estudio de las adicciones. A día de hoy existen diversos endofenotipos ligados a la adicción entre los cuales se encuentran rasgos de personalidad tipo ansioso-impulsivo e implusivo-compulsivo (Ersche et al., 2012a; Robbins et al., 2012; Yücel et al., 2012); déficits en funciones ejecutivas como memoria de trabajo y planificación (Ersche et al., 2012a), anormalidades en estructuras fronto-estriatales del cerebro (Ersche et al., 2012b), medidas electrofisiológicas como determinadas oscilaciones cerebrales en el rango de la frecuencia beta (Edenberg et al., 2004), y conductas más específicas para determinadas drogas como el número máximo de bebidas alcohólicas consumidas en un rango de 24h (Wall et al., 2005). Algunos de estos endofenotipos han sido asociados con variantes genéticas que en estudios de linkage y asociación han sido relacionadas previa o posteriormente con determinadas conductas relacionadas con la adicción como variantes en los genes *GABRA2* (Edenberg et al., 2004) y *ADH1B* (Wall et al., 2005).

4.2. Marcadores o variantes genéticas relacionadas con la adicción a las drogas de abuso

4.2.1. Tipos de marcadores o variantes genéticas: SNPs y variantes estructurales

Los marcadores genéticos se pueden definir como variantes en un gen o secuencia del ADN con un locus conocido y que está relacionada con un rasgo fenotípico concreto. Sin embargo, se estima que la mayoría de las variantes genéticas que ocurren en el genoma son neutrales (e.d. que no contribuyen a una variación fenotípica).

Al igual que el resto de biomarcadores, estas variantes genéticas pueden clasificarse de acuerdo a diversas formas de categorización. Atendiendo a la frecuencia del alelo minoritario (MAF) en la población, las variantes se pueden dividir en variantes comunes y variantes raras. Las variantes comunes se denominan polimorfismos y se definen como variantes genéticas que tienen un MAF mayor o igual a 1%, mientras que las variantes raras tienen un MAF menor a 1%. Por otro lado, se pueden clasificar las variantes genéticas según su composición de nucleótidos. Bajo este criterio, los dos grandes tipos de variantes serían los variantes de un solo nucleótido y las variantes estructurales (figura 12) (Frazer et al., 2009).

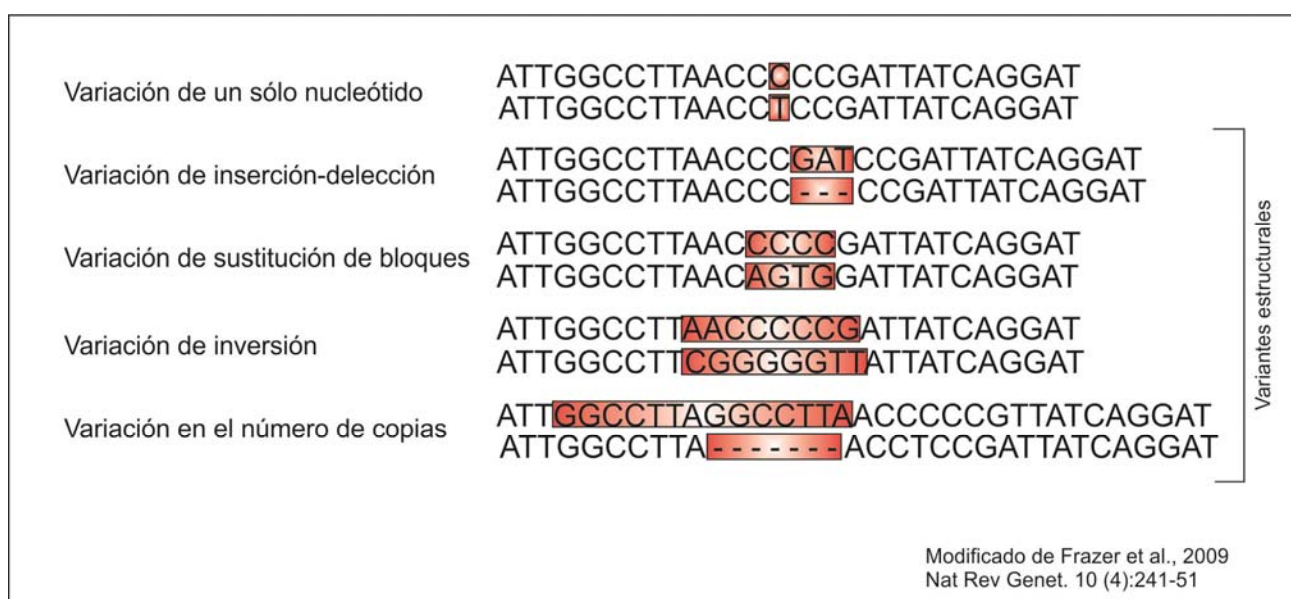


Figura 12. Tipos de variantes genéticas humanas

4.2.1.1. Variantes de un solo núcleo (SNPs)

Las variantes de un solo nucleótido más frecuentes entre individuos son los polimorfismos de un solo núcleo (SNPs). Se considera que este tipo de variación proviene de los primeros alelos humanos originados en África millones de años antes de las primeras migraciones fuera de África hace 50.000 a 60.000 años. Estos polimorfismos ancestrales son compartidos por prácticamente toda la población humana y son responsables del 90% la variación en humanos (McClellan y King, 2010). Los resultados de varios estudios de secuenciación han indicado que el genoma humano contiene como mínimo 11 millones de SNPs, de los cuales aprox. 7 millones tienen un ratio de aparición con un MAF superior al 5% (Kruglyak y Nickerson, 2001). Además de los SNP, existe una cantidad innumerable de variantes de un solo nucleótido raros y “*de novo*” que frecuentemente aparecen únicamente en una familia o un único individuo. De esta forma, se estima que toda alteración de un par de bases que es compatible con la vida, se puede encontrar en una de las aprox. 7000 millones de personas en la Tierra (Frazer et al., 2009). Sin embargo, cabe destacar que la mayoría de variaciones que se encuentran en un determinado individuo son aquellas que son comunes en la población a la cual pertenece y la mayoría de pares de bases que difieren entre dos personas se encontraran en locus con variantes comunes en la población (Frazer et al., 2009). A día de hoy, se estima que la mayoría de los SNPs han sido identificados y la información acerca de cada uno se encuentra en la base de datos de Polimorfismos de un Solo Nucleótido (dbSNP) del Centro Nacional para Información Biotecnológica (NCBI, www.ncbi.nlm.nih.gov)

Los alelos de los SNPs localizados en la misma región cromosómica frecuentemente correlacionan entre ellos de forma que se encuentran en desequilibrio de ligamiento (LD, por sus siglas en inglés) (definido como la asociación no aleatoria de diferentes locus) (Slatkin, 2008). Los estudios llevados cabo principalmente en el ámbito del Proyecto HapMap (International HapMap Project, www.hapmap.org) indican que si se descompone el genoma en grupos de SNPs altamente correlacionados que generalmente se heredan juntos formando grupos de LD, es posible que la mayoría de SNPs que tienen un MAF mayor a 5% puedan reducirse a aprox. 550.000 grupos de LD para poblaciones Europeas y Asiáticas, y a aprox. 1.100.000 para población Africana (Frazer et al., 2009). Esto se traduce en que si se realiza el genotipado de una muestra de ADN de un individuo utilizando solamente un “tagging” SNP de cada grupo de LD, se puede obtener información del 80% de los SNPs que se encuentran a un MAF superior al 5% en el genoma (Clark y Li, 2007). Este principio ha hecho posible el desarrollo de los GWAS.

4.2.1.2. Variantes estructurales

En las variantes estructurales se incluyen todas aquellas diferencias interindividuales en los pares de bases que no son variaciones de un solo núcleo. Estas variaciones incluyen inserciones-deleciones (*indels*), bloques de sustituciones, inversiones en la secuencia del ADN y diferencias en el número de copias (como p.e. los números variables de repeticiones en tándem o VNTRs). Las variantes estructurales constituyen entre 9 y 25 megabases de todo el genoma (aprox. 05-1%) (Frazer et al., 2009).

En la tabla 4 se describe la clasificación funcional de los SNPs y las variantes estructurales según su posición en la secuencia del gen y su impacto en la cadena de amino-ácidos.

Tabla 4. Clasificación funcional de las variantes genéticas

Clasificación funcional	Sub-clasificación	Descripción
NearGene-3/ Near-Gene-5		La variación se encuentra 2KB a 5' o 500pb a 3' , pero no en la región transcrita del gen.
Codificante-sinónimo		La variación se encuentra dentro de la región codificante del gen. Un alelo pertenece a esta categoría cuando la sustitución y transcripción no conlleva a un cambio en la cadena de aminoácidos para el cual codifica.
Codificante-no sinónimo		La variación se encuentra dentro de la región codificante del gen. Un alelo pertenece a esta categoría cuando la sustitución y transcripción conlleva a un cambio en la cadena de aminoácidos para el cual codifica.
	Mutación sin sentido (<i>Nonsense</i>)	El cambio en la cadena de aminoácidos provoca la aparición de un codón de terminación
	Mutación con cambio de sentido (<i>Missense</i>)	El cambio en la cadena de aminoácidos provoca la aparición de un codón que codifica para un aminoácido diferente en la proteína.
Intron		La variación se localiza en el intrón de un gen, aunque no en las primeras o últimas dos bases
Splice-site		La variación se localiza en las primeras o últimas dos bases de un intron
UTR-3		La variación se localiza en la región no traducida 3' del gen.
UTR-5		La variación se localiza en la región no traducida 5' del gen.

4.2.2. Variantes raras vs. variantes comunes y la heredabilidad perdida de la adicción

Debido a la gran abundancia de variantes genéticas en el genoma, el reto de los estudios genéticos es determinar cuáles de estas variantes son responsables, al menos parcialmente, del componente hereditario de las adicciones (Frazer et al., 2009).

Durante las últimas décadas, se ha establecido un importante debate acerca de cuál es la naturaleza de la contribución genética a la vulnerabilidad individual a desarrollar alguna enfermedad común y compleja. Este debate se centra básicamente en determinar si esta base genética es guiada por la denominada hipótesis de enfermedades comunes - variantes comunes (“Common disease common variant hypothesis”, CDCV) o por la hipótesis de enfermedades comunes - variantes raras (“Common disease rare variant hypothesis”, CDRV) (Schork et al., 2009). La primera sostiene que los efectos aditivos o multiplicativos de las variaciones genéticas que presentan una elevada

frecuencia en la población, pero relativamente baja penetrancia, son los que mayoritariamente contribuyen a la susceptibilidad genética a las enfermedades comunes. La segunda por su parte, argumenta que múltiples variaciones raras, cada una con una relativamente elevada penetrancia son los responsables de la vulnerabilidad genética para las enfermedades comunes (McClellan y King, 2010; Risch y Merikangas, 1996;). Existen varios argumentos a favor y en contra de cada una de estas posturas (ver Gibson, 2012), y se están consiguiendo serios avances para determinar la importancia relativa que tienen tanto las variantes comunes como las variantes raras en la vulnerabilidad y desarrollo de las enfermedades comunes y complejas (Frazer et al., 2009).

Los GWAS son de especial utilidad para determinar asociaciones entre variantes genéticas comunes y fenotipos comunes y complejos. Hasta la fecha se han llevado a cabo cientos de GWAS que en conjunto han aportado exitosas asociaciones estadísticas entre la frecuencia de cientos de variantes comunes y más de 80 fenotipos diferentes (Frazer et al., 2009; McClellan y King, 2010). Sin embargo, los GWAS tienen importantes limitaciones a la hora de identificar variantes genéticas causales. Por un lado, este tipo de metodología es incapaz de aportar una explicación biológica de por qué una determinada región genómica presenta una asociación estadística con un determinado fenotipo, y frecuentemente todo lo que se sabe es que un tagSNP se encuentre asociado con un fenotipo pero no cuál es la variante causal concreta, que además puede ser tanto otro SNP como una variación estructural, de las cuales la mayoría ni siquiera están identificados (Frazer et al., 2009). De esto se deriva que los GWAS son muy útiles para determinar variantes comunes pero no tienen suficiente potencia para detectar variantes genéticas raras que tengan un mayor tamaño de efecto pero que están en bajo LD con las variantes comunes que se detectan con los métodos estándar de genotipado (esto es, son útiles asumiendo la hipótesis enfermedades comunes - variantes comunes pero no si se quiere testar la hipótesis de enfermedades comunes - variantes raras) (Wang et al., 2012). Por otra parte, muchas de las variaciones genéticas que en los GWAS han resultado estar estadísticamente asociadas con una enfermedad no tienen una relevancia o significado biológico (al menos conocido hasta el día de hoy) y no son de utilidad clínica ni para el diagnóstico ni para el pronóstico (McClellan y King, 2010).

Otra limitación de los GWAS es que los marcadores genéticos encontrados suelen tener un tamaño del efecto muy reducido. En los estudios con fenotipos relacionados con las adicciones, al igual que para cualquier otro fenotipo común y complejo, son muy pocas las variantes genéticas comunes que tienen unos Odds Ratio (OR) de mayores a 2 para la asociación con un determinada enfermedad. Esto quiere decir que solamente una pequeña parte del riesgo inherente para las adicciones se ha podido explicar a día de hoy mediante los GWAS. Es así que no existe fenotipo complejo y común para el cual se ha podido explicar más del 10% de la varianza genética. A día de

hoy, aún queda por determinar si la heredabilidad perdida o inexplicada se debe a variantes raras no identificadas, a mecanismos epistáticos u otro tipo de factores que quedan aún por descubrir (Frazer et al., 2009).

5. EL SNP C385A COMO MARCADOR GENÉTICO DE LA ADICCIÓN AL ALCOHOL

Por su implicación en los efectos farmacológicos producidos por el alcohol en el organismo, algunos estudios han focalizado en el sistema endocannabinoide para encontrar marcadores genéticos para la adicción al alcohol o alguno de sus fenotipos relacionados. Hasta la fecha, diferentes polimorfismos en los genes *CNR1* y *FAAH* han sido asociados con la adicción a las drogas y algunos de los fenotipos relacionados con esta patología (López-Moreno et al., 2012).

El SNP rs324420 del gen *FAAH* es una de las variantes del sistema endocannabinoide más frecuentemente asociadas con fenotipos de adicción a diferentes drogas de abuso (p.e. Chiang et al., 2004; Dlugos et al., 2010; Flanagan et al., 2006; Haughey et al., 2008; Schacht et al., 2009; Sipe et al., 2004). Este SNP es la única variante *missense* común del gen *FAAH* con una frecuencia del alelo minoritario mayor al 5% (Camilleri et al., 2008) y consiste en un cambio de una citosina por una adenina en el exón 3, posición 385, de la secuencia del ADN codificante de la *FAAH* (de allí que frecuentemente en la literatura se habla de este SNP como C385A). La consecuencia de este cambio de bases es un cambio del aminoácido prolina por una treonina en la posición 129 de la cadena de aminoácidos de la proteína (Sipe et al., 2002). La figura 13 muestra de localización de este cambio en la proteína FAAH. Otra particularidad de este SNP es que se encuentra altamente conservado a lo largo de varias especies. Así, se ha confirmado su presencia en rata y ratón, así como en cerdo y vaca (Chian et al., 2004; Flanagan et al., 2006).

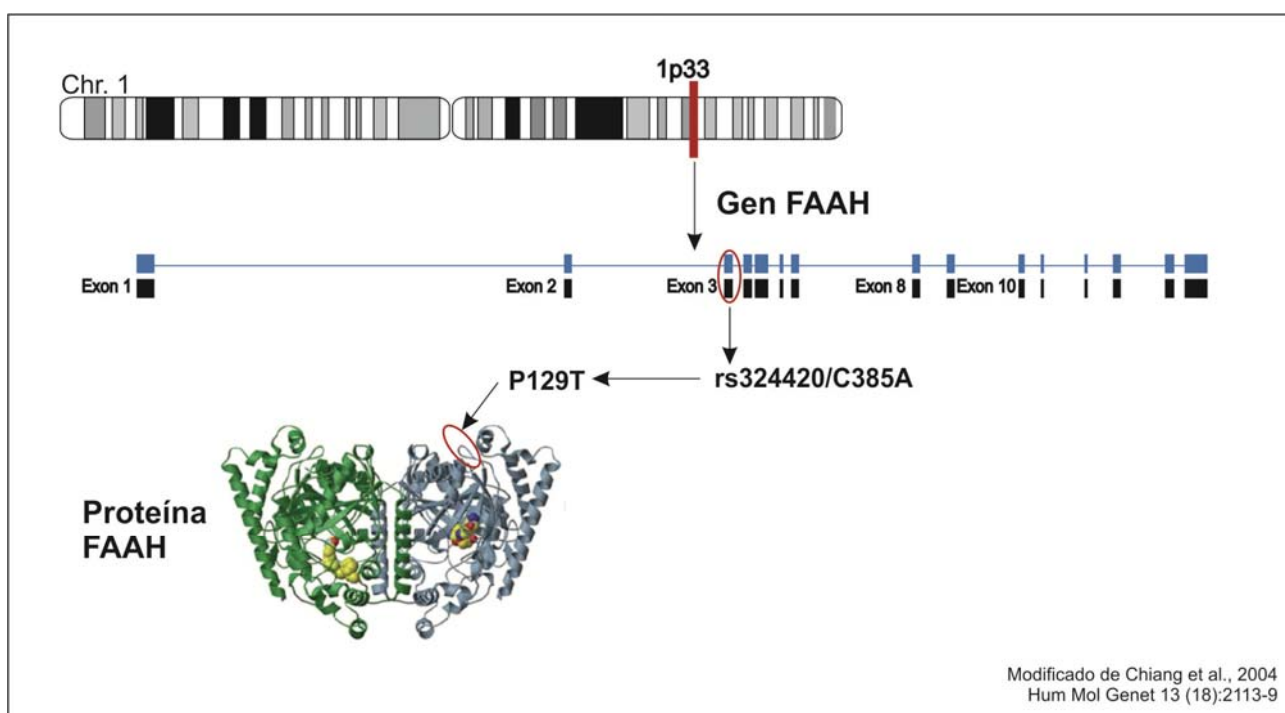


Figura 13. Localización del SNP C385A en el gen *FAAH* y el consecuente cambio de aminoácido en la estructura de la proteína FAAH

Primeros estudios indican que el cambio de aminoácidos en la configuración de la enzima tiene cierto impacto sobre las funciones bioquímicas y celulares de la FAAH. Sipe y cols (2002) determinaron que aunque *in vitro* la presencia del alelo minoritario A en homocigosis no producía ningún cambio funcional de la enzima, provocaba un incremento importante en su sensibilidad a la degradación proteolítica (Sipe et al., 2002). Dos años más tarde Chiang y cols (2004) evaluaron la expresión de enzimas FAAH en linfocitos T periféricos humanos y descubrieron que aquellos sujetos que presentaban el genotipo AA en homocigosis presentaban únicamente la mitad de enzimas FAAH en estas células cuya actividad además estaba reducida igualmente a la mitad en comparación con la cantidad y actividad de enzima en sujetos CC/CA (Chiang et al., 2004). En el mismo estudio, los autores determinaron que esta reducción en la expresión de la enzima no era debido ni por el tipo de célula (ya que se observó el mismo fenómeno también en células COS-7 transfectadas) ni por una reducción en los niveles de ARNm, por lo que se estima que la reducción debe estar causada por algún tipo de mecanismo postranscripcional o postranslacional que afecta al correcto plegamiento de la proteína (Chian et al., 2004).

Mediante la utilización de técnicas de “imaging genetics”, recientemente se ha demostrado que individuos caucásicos portadores del alelo A presentaban una menor reactividad de la amígdala relacionada con la amenaza y una mayor reactividad relacionada imagine genetics con el refuerzo en comparación con individuos homocigóticos para el alelo C (Hairiri et la., 2009). Estos autores mostraron además una asociación significativa entre el alelo A y una reducida ansiedad, así como una mayor impulsividad. Los autores sugirieron que estos factores relacionadas con el alelo A puede contribuir al desarrollo de ciertas patología, como al adicción a las drogas de abuso (Hairiri et la., 2009). En otro estudio se observó que individuos homocigóticos del alelo C mostraron una mayor reactividad neural ante la exposición a estímulos relacionados con la marihuana, entre otras, en áreas implicadas en el circuito de refuerzo y la adicción a las drogas: el córtex orbitofrontal, el giro cingulado anterior y el núcleo accumbens (Filbey et al., 2010). En conjunto, estos estudios indican que C385A provoca una reducción de la estabilidad, expresión y funcionalidad del enzima FAAH, provocando una alteración de la respuesta emocional que ha sido asociada con la adicción a las drogas (López-Moreno et al., 2012; Flanagan et al., 2006). Pero estos dos estudios también muestran la confusión que existe en relación a cuál de los alelos (C o A) o genotipo (CC/CA/AA) tiene un papel protector o de riesgo en relación a la adicción a las drogas de abuso. Así, el alelos A ha sido determinado como alelo de riesgo para el desarrollo de adicción a las drogas “de calle” (“street drug abuse”) (Sipe et al., 2002) y trastorno de personalidad antisocial en alcohólicos (Hoenicka et al., 2007), y el genotipo AA ha sido asociado con uso regular de sedantes (Tyndale et al., 2007) y con la adicción a múltiples drogas. Por otro lado, el genotipo CC ha sido determinado como genotipo de

riesgo para el desarrollo de graves síntomas de abstinencia y craving a la marihuana (Haughey et al., 2008; Schacht et al., 2009) y adicción al cannabis (Tyndale et al., 2007). Sin embargo, no se ha podido relacionar ninguna de los alelos de C385A con la adicción al alcohol o a la nicotina (Tyndale et al., 2007).

Además de la adicción a las drogas arriba descritos, el C385A ha sido asociado en diferentes estudios a una amplia diversidad de fenotipos, desde trastorno bipolar, trastorno de depresión mayor hasta diferentes trastornos de la conducta alimentaria (como anorexia, obesidad...) (Monteleone et al., 2010; Sipe et al., 2005, 2010).

BIBLIOGRAFÍA DE LA INTRODUCCIÓN

- Agrawal A, Lynskey MT (2006) The genetic epidemiology of cannabis use, abuse and dependence. *Addiction* 101(6): 801-812.
- Agrawal A, Lynskey M T (2008) Are there genetic influences on addiction: evidence from family, adoption and twin studies. *Addiction* 103(7): 1069-1081.
- Ameri A (1999) The effects of cannabinoids on the brain. *Progress in neurobiology* 58(4), 315-348.
- Andersen BB (2004) Reduction of Purkinje cell volume in cerebellum of alcoholics. *Brain research* 1007(1): 10-18.
- Aragón C, Miquel M, Correa M, Sanchís-Segura C (2002) Alcohol y metabolismo humano. *Adicciones* 14(1):23.
- Ayesta FJ (2002) Bases bioquímicas y neurobiológicas de la adicción al alcohol. *Adicciones* 14 (supl 1): 63-78.
- Bartels C, Kunert HJ, Stawicki S, Kröner-Herwig B, Ehrenreich H, Krampe H (2007) Recovery of hippocampus-related functions in chronic alcoholics during monitored long-term abstinence. *Alcohol and alcoholism* 42(2): 92-102.
- Basavarajappa BS (2007) Critical enzymes involved in endocannabinoid metabolism. *Protein and peptide letters* 14(3): 237.
- Basavarajappa BS, Cooper TB, Hungund B L (1998) Chronic ethanol administration down-regulates cannabinoid receptors in mouse brain synaptic plasma membrane. *Brain research* 793(1): 212-218.
- Basavarajappa BS, Hungund BL (2002) Neuromodulatory role of the endocannabinoid signaling system in alcoholism: an overview. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids* 66(2): 287-299.
- Basavarajappa BS, Saito M, Cooper TB, Hungund BL (2000) Stimulation of cannabinoid receptor agonist 2-arachidonylglycerol by chronic ethanol and its modulation by specific neuromodulators in cerebellar granule neurons. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 1535(1): 78-86.
- Basavarajappa BS, Saito M, Cooper TB, Hungund BL (2003) Chronic ethanol inhibits the anandamide transport and increases extracellular anandamide levels in cerebellar granule neurons. *European journal of pharmacology* 466(1): 73-83.

- Basavarajappa BS, Yalamanchili R, Cravatt BF, Cooper TB, Hungund BL (2006) Increased ethanol consumption and preference and decreased ethanol sensitivity in female FAAH knockout mice. *Neuropharmacology* 50(7): 834-844.
- Bauer DC, Hunter DJ, Abramson SB, Attur M, Corr M, Felson D, et al. (2006) Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach. *Osteoarthritis and cartilage* 14(8): 723-727.
- Belknap JK, Crabbe JC, Young ER (1993) Voluntary consumption of ethanol in 15 inbred mouse strains. *Psychopharmacology* 112(4): 503-510.
- Beresford, TP, Arciniegas DB, Alfors J, Clapp L, Martin B, Du Y, et al. (2006) Hippocampus volume loss due to chronic heavy drinking. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 30(11): 1866-1870.
- Berridge KC, Robinson TE (1995) The mind of an addicted brain: Neural sensitization of wanting versus liking. *Current Directions in Psychological Science* : 71-76.
- Bechara A (2005) Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nature neuroscience* 8(11): 1458-1463.
- Beckemeier ME, Bora PS (1998) Fatty acid ethyl esters: potentially toxic products of myocardial ethanol metabolism. *Journal of molecular and cellular cardiology* 30(11): 2487-2494.
- Blednov YA, Cravatt BF, Boehm SL, Walker D, Harris RA (2006) Role of endocannabinoids in alcohol consumption and intoxication: studies of mice lacking fatty acid amide hydrolase. *Neuropsychopharmacology* 32(7): 1570-1582.
- Bleich S, Degner D, Sperling W, Bönsch D, Thürauf N, Kornhuber J (2004) Homocysteine as a neurotoxin in chronic alcoholism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 28(3): 453-464.
- Bleich S, Bandelow B, Javaheripour K, Müller A, Degner D, Wilhelm J et al. (2003) Hyperhomocysteinemia as a new risk factor for brain shrinkage in patients with alcoholism. *Neuroscience letters* 335(3): 179-182.
- Bice PJ, Foroud T, Carr LG, Zhang L, Liu L, Grahame NJ, et al. (2006) Identification of QTLs influencing alcohol preference in the High Alcohol Preferring (HAP) and Low Alcohol Preferring (LAP) mouse lines. *Behavior genetics* 36(2): 248-260.
- Bice PJ, Lai D, Zhang L, Foroud T (2011) Fine mapping quantitative trait loci that influence alcohol preference behavior in the high and low alcohol preferring (HAP and LAP) mice. *Behavior genetics* 41(4): 565-570.

- Bierut LJ, Dinwiddie SH, Begleiter H, Crowe RR, Hesselbrock V, Nurnberger JI et al. (1998) Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Archives of general psychiatry* 55(11): 982-988.
- Biomarkers Definitions Working Group (2001) Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 69(3):89-95.
- Cadoret RJ, Troughton E, O'Gorman TW, Heywood E (1986) An adoption study of genetic and environmental factors in drug abuse. *Archives of General Psychiatry* 43(12): 1131.
- Cadoret RJ, Yates WR, Woodworth G, Stewart MA (1995) Adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse. *Archives of General Psychiatry* 52(1): 42.
- Caillé S, Alvarez-Jaimes L, Polis I, Stouffer DG, Parsons LH (2007) Specific alterations of extracellular endocannabinoid levels in the nucleus accumbens by ethanol, heroin, and cocaine self-administration. *The Journal of neuroscience* 27(14): 3695-3702.
- Cami J, Farré M (2003) Drug addiction. *New England Journal of Medicine* 349(10): 975-986.
- Camilleri M, Carlson P, McKinzie S, Grudell A, Busciglio I, Burton D et al. (2008) Genetic variation in endocannabinoid metabolism, gastrointestinal motility, and sensation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 294(1): G13-G19.
- Carlezon Jr WA, Nestler E (2002) Elevated levels of GluR1 in the midbrain: a trigger for sensitization to drugs of abuse? *Trends in neurosciences* 25(12): 610-615.
- Carlson KR, Perez L (1997) Ethanol and cocaine intake by rats selectively bred for oral opioid acceptance. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 57(1): 309-313.
- Cheer JF, Wassum KM, Sombers LA, Heien ML, Ariansen JL, Aragona BJ et al. (2007) Phasic dopamine release evoked by abused substances requires cannabinoid receptor activation. *The Journal of neuroscience* 27(4): 791-795.
- Chen R, Tilley MR, Wei H, Zhou F, Zhou FM, Ching S et al. (2006) Abolished cocaine reward in mice with a cocaine-insensitive dopamine transporter. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103(24): 9333-9338.
- Chevalleyre V, Castillo PE (2004) Endocannabinoid-mediated metaplasticity in the hippocampus. *Neuron* 43(6): 871-881.
- Chiang KP, Gerber AL, Sipe JC, Cravatt BF (2004) Reduced cellular expression and activity of the P129T mutant of human fatty acid amide hydrolase: evidence for a link between defects in

- the endocannabinoid system and problem drug use. *Human molecular genetics* 13(18): 2113-2119.
- Clark AG, Li J (2007) Conjugating SNPs to detect associations. *Nature genetics* 39(7): 815-816.
- Clark US, Oscar-Berman M, Shagrin B, Pencina M (2007) Alcoholism and judgments of affective stimuli. *Neuropsychology* 21(3): 346.
- Climent E, Pascual M, Renau-Piqueras J, Guerri C (2002) Ethanol exposure enhances cell death in the developing cerebral cortex: Role of brain-derived neurotrophic factor and its signaling pathways. *Journal of neuroscience research* 68(2): 213-225.
- Colombo G, Serra S, Brunetti G, Gomez R, Melis S, Vacca, G (2002) Stimulation of voluntary ethanol intake by cannabinoid receptor agonists in ethanol-preferring sP rats. *Psychopharmacology* 159(2): 181-187.
- Colombo G, Agabio R, Fà M, Guano L, Loche A, Reali R (1998) Reduction of voluntary ethanol intake in ethanol-preferring sP rats by the cannabinoid antagonist SR-141716. *Alcohol and alcoholism* 33(2): 126-130.
- Crabbe JC (2002) Genetic contributions to addiction. *Annual review of psychology* 53(1): 435-462.
- Crawley JN, Belknap JK, Collins A, Crabbe JC, Frankel W, Henderson N (1997) Behavioral phenotypes of inbred mouse strains: implications and recommendations for molecular studies. *Psychopharmacology* 132(2): 107-124.
- Crews FT, Nixon K (2009) Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism. *Alcohol and Alcoholism* 44(2): 115-127.
- Crews FT, Mdzinarishvili A, Kim D, He J, Nixon K (2006) Neurogenesis in adolescent brain is potently inhibited by ethanol. *Neuroscience* 137(2): 437-445.
- Crispo AL, Daley MJ, Pepin JL, Harford PH, Brown CV (2014) Comparison of Clinical Outcomes in Nonintubated Patients with Severe Alcohol Withdrawal Syndrome Treated with Continuous-Infusion Sedatives: Dexmedetomidine versus Benzodiazepines. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* doi: 10.1002/phar.1448 [Epub ahead of print]
- Danhof M, Alvan G, Dahl SG, Kuhlmann J, Paintaud G (2005). Mechanism-based pharmacokinetic–pharmacodynamic modeling — a new classification of biomarkers. *Pharmaceutical research* 22(9): 1432-1437.
- de Fonseca FR, Del Arco I, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M (2005) The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol and Alcoholism* 40(1): 2-14.

- Devane WA, Dysarz F3, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC (1988) Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular pharmacology* 34(5): 605-613
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G (1992) Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258(5090): 1946-1949.
- Di Chiara G, Imperato A (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 85(14): 5274-5278.
- Di Marzo V, Blumberg P M, Szallasi A (2002) Endovanilloid signaling in pain. *Current opinion in neurobiology* 12(4): 372-379.
- Dinh TP, Freund TF, Piomelli D (2002) A role for monoglyceride lipase in 2-arachidonoylglycerol inactivation. *Chemistry and physics of lipids* 121(1): 149-158.
- Dirksen CL, Howard JA, Cronin-Golomb A, Oscar-Berman M (2006) Patterns of prefrontal dysfunction in alcoholics with and without Korsakoff's syndrome, patients with Parkinson's disease, and patients with rupture and repair of the anterior communicating artery. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2(3): 327.
- Dlugos AM, Hamidovic A, Hodgkinson CA, Goldman D, Palmer AA, de Wit H (2010). More aroused, less fatigued: fatty acid amide hydrolase gene polymorphisms influence acute response to amphetamine. *Neuropsychopharmacology* 35(3): 613-622.
- Dodd PR, Beckmann AM, Davidson MS, Wilce PA (2000) Glutamate-mediated transmission, alcohol, and alcoholism. *Neurochemistry international* 37(5): 509-533.
- Dubowski KM (1985) Absorption, distribution and elimination of alcohol: highway safety aspects. *J Stud Alcohol Suppl* 10: 98-108.
- Eddy NB, Halbach H, Isbell H, Seevers MH (1965) Drug dependence: its significance and characteristics. *Bull World Health Organ* 32: 721-733.
- Edenberg HJ, Dick DM, Xuei X, Tian H, Almasy L, Bauer LO (2004) Variations in GABRA2. Encoding the $\alpha 2$ Subunit of the GABA A Receptor, Are Associated with Alcohol Dependence and with Brain Oscillations. *The American Journal of Human Genetics* 74(4): 705-714.
- Edenberg HJ, Foroud T (2013). Genetics and alcoholism. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 10(8): 487-494.

- Eriksen M, Mackay J, Ross H (2013) *The tobacco atlas* (No. Ed. 4). American Cancer Society
- Escarabajal MD (2002) Enzimas cerebrales y psicofarmacología del alcohol. *Adicciones* 14(4): 465-478.
- Ersche KD, Jones PS, Williams GB, Turton AJ, Robbins TW, Bullmore, ET (2012b) Abnormal brain structure implicated in stimulant drug addiction. *Science* 335(6068): 601-604.
- Ersche KD, Turton AJ, Chamberlain SR, Müller U, Bullmore ET, Robbins TW (2012a) Cognitive dysfunction and anxious-impulsive personality traits are endophenotypes for drug dependence. *American Journal of Psychiatry* 169(9): 926-936
- Everitt BJ, Robbins TW (2005) Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature neuroscience* 8(11): 1481-1489.
- Fehr C, Shirley RL, Belknap JK, Crabbe JC, Buck KJ (2002) Congenic mapping of alcohol and pentobarbital withdrawal liability loci to a 1 centimorgan interval of murine chromosome 4: identification of Mpdz as a candidate gene. *The Journal of neuroscience* 22(9): 3730-3738.
- Feltenstein MW, See RE (2008) The neurocircuitry of addiction: an overview. *British journal of pharmacology* 154(2): 261-274.
- Ferreira MP, Willoughby D (2007) Alcohol consumption: the good, the bad, and the indifferent. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 33(1): 12-20.
- Ferrer B, Bermudez-Silva F, Bilbao A, Alvarez-Jaimes L, Sanchez-Vera I, Giuffrida A, (2007) Regulation of brain anandamide by acute administration of ethanol. *Biochem. J* 404: 97-104.
- Fišar Z (2009) Phytocannabinoids and endocannabinoids. *Curr Drug Abuse Rev* 2(1): 51-75.
- Filbey FM, Schacht JP, Myers US, Chavez RS, Hutchison KE (2010) Individual and additive effects of the CNR1 and FAAH genes on brain response to marijuana cues. *Neuropsychopharmacology* 35(4): 967-975.
- Flanagan JM, Gerber AL, Cadet JL, Beutler E, Sipe JC (2006) The fatty acid amide hydrolase 385 A/A (P129T) variant: haplotype analysis of an ancient missense mutation and validation of risk for drug addiction. *Human genetics* 120(4): 581-588.
- Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ (2009) Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nature Reviews Genetics* 10(4): 241-251.
- Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS (1990) High blood alcohol levels in women The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass

metabolism. *N Engl J Med* 322(2):95-9. Erratum in: *N Engl J Med* 1990 Aug 23;323(8):553. *N Engl J Med* 1990 May 24;322(21):1540.

Fowler CJ (2013) Transport of endocannabinoids across the plasma membrane and within the cell. *FEBS Journal* 280(9): 1895-1904.

Fowler CD, Lu Q, Johnson PM, Marks MJ, Kenny PJ (2011) Habenular [agr] 5 nicotinic receptor subunit signalling controls nicotine intake. *Nature* 471(7340): 597-601.

Fowler CD, Kenny PJ (2012) Utility of genetically modified mice for understanding the neurobiology of substance use disorders. *Human genetics* 131(6): 941-957.

Frank R, Hargreaves R (2003) Clinical biomarkers in drug discovery and development. *Nature Reviews Drug Discovery* 2(7): 566-580.

Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ (2009) Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nature Reviews Genetics* 10(4): 241-251.

Gallate JE, Saharov T, Mallet PE, McGregor IS (1999) Increased motivation for beer in rats following administration of a cannabinoid CB1 receptor agonist. *European journal of pharmacology* 370(3): 233-240.

Gass JT, Olive MF (2008) Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. *Biochemical pharmacology* 75(1): 218-265.

Gessa GL, Muntoni F, Collu M, Vargiu L, Mereu G (1985) Low doses of ethanol activate dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Brain research* 348(1): 201-203.

Gibson G (2012) Rare and common variants: twenty arguments. *Nature Reviews Genetics* 13(2): 135-145.

Gill K, Amit Z, Koe BK (1988). Treatment with sertraline, a new serotonin uptake inhibitor, reduces voluntary ethanol consumption in rats. *Alcohol* 5: 349–554.

Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG (1996) Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 379(6566):606-12.

Goldman D, Oroszi G, Ducci F (2005) The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nature Reviews Genetics* 6(7): 521-532.

Golovko AI, Golovko SI, Leontieva LV, Zefirov SY (2002) The influence of ethanol on the functional status of GABAA receptors. *Biochemistry (Moscow)* 67(7): 719-729.

- Gómez-Ruiz M, Hernández M, de Miguel R, Ramos JA (2007) An overview on the biochemistry of the cannabinoid system. *Molecular neurobiology* 36(1): 3-14.
- Goodman A (1990) Addiction: definition and implications. *Br J Addict* 85(11):1403-8.
- Goodwin DW, Schulsinger F, Hermansen L, Guze SB, Winokur G (1973) Alcohol problems in adoptees raised apart from alcoholic biological parents. *Archives of General Psychiatry* 28(2): 238-243.
- Gonzales RA, Weiss F (1998) Suppression of ethanol-reinforced behavior by naltrexone is associated with attenuation of the ethanol-induced increase in dialysate dopamine levels in the nucleus accumbens. *The Journal of neuroscience* 18(24): 10663-10671.
- Gottesman II, Gould TD (2003) The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry* 160(4): 636-645.
- Grahame NJ, Li TK, Lumeng L (1999) Selective breeding for high and low alcohol preference in mice. *Behavior Genetics* 29(1): 47-57.
- Grant BF, Dawson DA (1998) Age of onset of drug use and its association with DSM-IV drug abuse and dependence: results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *Journal of substance abuse* 10(2): 163-173.
- Grant BF, Harford TC (1995) Comorbidity between DSM-IV alcohol use disorders and major depression: results of a national survey. *Drug and alcohol dependence* 39(3): 197-206.
- Guerri C (2000) Cómo actúa el alcohol en nuestro cerebro. *Trastornos adictivos* 2(1): 14-25.
- Hariri AR, Gorka A, Hyde LW, Kimak M, Halder I, Ducci F (2009) Divergent effects of genetic variation in endocannabinoid signaling on human threat-and reward-related brain function. *Biological psychiatry* 66(1): 9-16.
- Harper C, Matsumoto I (2005) Ethanol and brain damage. *Current opinion in pharmacology* 5(1): 73-78.
- Harper C (2009) The neuropathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol and Alcoholism* 44(2): 136-140.
- Harper C (1998) The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain? *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 57(2): 101-110.
- Harris RA (1999) Ethanol actions on multiple ion channels: which are important?. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 23(10): 1563-1570.

- Haughey HM, Marshall E, Schacht JP, Louis A, Hutchison KE (2008) Marijuana withdrawal and craving: influence of the cannabinoid receptor 1 (CNR1) and fatty acid amide hydrolase (FAAH) genes. *Addiction* 103(10): 1678-1686.
- Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, De Costa BR, et al. (1990) Cannabinoid receptor localization in brain. *Proceedings of the national Academy of sciences* 87(5): 1932-1936.
- Himmelsbach CK (1943) Can the euphoric, analgetic and physical dependence effects of drugs be separated? IV. With reference to physical dependence. *Fed Proceed* 2: 201-203.
- Hiroi N, Agatsuma S (2005) Genetic susceptibility to substance dependence. *Molecular psychiatry* 10(4): 336-344.
- Hoienicka J, Ponce G, Jiménez-Arriero MA, Ampuero I, Rodríguez-Jiménez R, Rubio G (2007) Association in alcoholic patients between Psychopathic Traits and the additive effect of allelic forms of the CNR1 and FAAH endocannabinoid genes, and the 3' Region of the DRD2 Gene. *Neurotoxicity research* 11(1): 51-59.
- Hoffman PL, Rabe CS, Grant KA, Valverius P, Hudspeth M, Tabakoff B (1990) Ethanol and the NMDA receptor. *Alcohol* 7(3): 229-231.
- Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al. (2002) International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological reviews* 54(2): 161-202.
- Hungund BL, Szakall I, Adam A, Basavarajappa BS, Vadasz C (2003) Cannabinoid CB1 receptor knockout mice exhibit markedly reduced voluntary alcohol consumption and lack alcohol-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *Journal of Neurochemistry* 84(4): 698-704.
- Huang CC, Lo SW, Hsu KS (2001) Presynaptic mechanisms underlying cannabinoid inhibition of excitatory synaptic transmission in rat striatal neurons. *The Journal of physiology* 532(3): 731-748.
- Izquierdo M (2002) Intoxicación alcohólica aguda. *Adicciones* 14(SUPL 1), 175.
- Jelski W, Chrostek L, Szmitkowski M, Laszewicz W (2002) Activity of class I, II, III, and IV alcohol dehydrogenase isoenzymes in human gastric mucosa. *Dig Dis Sci* 47(7):1554-7.
- Jones AW, Jönsson KA, Neri A (1991) Peak blood-ethanol concentration and the time of its occurrence after rapid drinking on an empty stomach. *J Forensic Sci* 36(2):376-85.

- Kalivas PW, Volkow ND (2005) The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *American Journal of Psychiatry* 162(8): 1403-1413.
- Kendler KS, Neale MC (2010) Endophenotype: a conceptual analysis. *Molecular psychiatry* 15(8): 789-797.
- Kent W (2012) The Pharmacokinetics of Alcohol in Healthy Adults. *WebmedCentral Pharmacology* 3(5):WMC003291.
- Klein TW, Newton C, Larsen K, Lu L, Perkins I, Nong L, et al. (2003) The cannabinoid system and immune modulation. *J Leukoc Biol* 74(4):486-96.
- Kohl RR, Katner JS, Chernet E, McBride WJ (1998) Ethanol and negative feedback regulation of mesolimbic dopamine release in rats. *Psychopharmacology* 139(1-2): 79-85.
- Koob GF (2013) Theoretical frameworks and mechanistic aspects of alcohol addiction: alcohol addiction as a reward deficit disorder. In *Behavioral Neurobiology of Alcohol Addiction* (pp. 3-30) Springer Berlin Heidelberg
- Koob GF, LeMoal M (1997) Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 278(5335): 52-58.
- Kobayashi T, Ikeda K, Kojima H, Niki H, Yano R, Yoshioka T, et al. (1999) Ethanol opens G-protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels. *Nature neuroscience* 2(12): 1091-1097.
- Koob GF, Le Moal M (2005) Plasticity of reward neurocircuitry and the 'dark side' of drug addiction. *Nature neuroscience* 8(11): 1442-1444.
- Koob GF, Volkow ND (2010) Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 35(1): 217-238.
- Koychev I, Barkus E, Ettinger U, Killcross S, Roiser JP, Wilkinson L, et al. (2011) Evaluation of state and trait biomarkers in healthy volunteers for the development of novel drug treatments in schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* 25(9): 1207-1225.
- Kozell LB, Walter NA, Milner LC, Wickman K, Buck KJ (2009) Mapping a barbiturate withdrawal locus to a 0.44 Mb interval and analysis of a novel null mutant identify a role for Kcnj9 (GIRK3) in withdrawal from pentobarbital, zolpidem, and ethanol. *The Journal of Neuroscience* 29(37): 11662-11673.
- Kruglyak L, Nickerson DA (2001) Variation is the spice of life. *Nature genetics* 27(3): 234-235.
- Lang AE, Mikulis D (2009) A new sensitive imaging biomarker for Parkinson disease? *Neurology* 72(16): 1374-1375.

- Le Moal M, Koob GF (2007) Drug addiction: pathways to the disease and pathophysiological perspectives. *European Neuropsychopharmacology* 17(6): 377-393.
- Ledent C, Valverde O, Cossu G, Petitot F, Aubert JF, Beslot F, et al. (1999) Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 283(5400): 401-404.
- Lesko LJ, Atkinson Jr, AJ (2001) Use of biomarkers and surrogate endpoints in drug development and regulatory decision making: criteria, validation, strategies 1. *Annual review of pharmacology and toxicology* 41(1): 347-366.
- Levitt DG (2002) PKQuest: measurement of intestinal absorption and first pass metabolism - application to human ethanol pharmacokinetics. *BMC Clin Pharmacol* 15, 2:4.
- Li MD, Burmeister M (2009) New insights into the genetics of addiction. *Nature Reviews Genetics* 10(4): 225-231.
- Li MD, Cheng R, Ma JZ, Swan GE (2003) A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behavior in male and female adult twins. *Addiction* 98(1): 23-31.
- Litten RZ, Bradley AM, Moss HB (2010) Alcohol biomarkers in applied settings: recent advances and future research opportunities. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 34(6): 955-967.
- Löf E, Olausson P, Stomberg R, McIntosh JM, Taylor JR, Söderpalm B (2007) Nicotinic acetylcholine receptors in the ventral tegmental area mediate the dopamine activating and reinforcing properties of ethanol cues. *Psychopharmacology* 195(3): 333-343.
- López-Moreno JA, Echeverry-Alzate V, Bühler KM (2012) The genetic basis of the endocannabinoid system and drug addiction in humans. *Journal of Psychopharmacology* 26(1): 133-143.
- López-Moreno JA, Bühler KM (2012) Looking for cannabinoid-based therapies for drug addiction. In *Emerging Targets for Drug Addiction Treatment* (pp. 151-182). Canales JJ (ed.) Nova Science Publishers, Inc.
- Lovinger DM, White G, Weight FF (1989) Ethanol inhibits NMDA-activated ion current in hippocampal neurons. *Science* 243(4899):1721-4.
- Lovinger DM (1993) Excitotoxicity and Alcohol-Related Brain Damage. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 17(1): 19-27.

- Lovinger DM, White G (1991) Ethanol potentiation of 5-hydroxytryptamine₃ receptor-mediated ion current in neuroblastoma cells and isolated adult mammalian neurons. *Molecular pharmacology* 40(2): 263-270.
- Machu TK, Harris RA (1994) Alcohols and anesthetics enhance the function of 5-hydroxytryptamine₃ receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 271: 898-905.
- McClellan J, King MC (2010) Genetic heterogeneity in human disease. *Cell* 141(2): 210-217.
- Maldonado R, Robledo P, Berrendero F (2013) Endocannabinoid system and drug addiction: new insights from mutant mice approaches. *Current opinion in neurobiology* 23(4): 480-486.
- Maldonado R, Valverde O, Berrendero F (2006) Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends in neurosciences* 29(4): 225-232.
- Marinelli PW, Quirion R, Gianoulakis C (2004) An *in vivo* profile of β -endorphin release in the arcuate nucleus and nucleus accumbens following exposure to stress or alcohol. *Neuroscience* 127(3): 777-784.
- Marzo VD, Petrocellis LD (2006) Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine. *Annu Rev Med* 57: 553-574.
- Mathers C, Fat DM, Boerma JT (2008) *The global burden of disease: 2004 update*. World Health Organization.
- Marcos M, Pastor I, de la Calle C, Barrio-Real L, Laso FJ, & González-Sarmiento R (2012) Cannabinoid receptor 1 gene is associated with alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 36(2): 267-271.
- Marinkovic K, Oscar-Berman M, Urban T, O'Reilly CE, Howard JA, Sawyer K, Harris G J (2009) Alcoholism and dampened temporal limbic activation to emotional faces. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 33(11): 1880-1892.
- Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, Valverde O, Slowe S, Kitchen I, et al. (1996) Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ -opioid-receptor gene. *Nature* 383 (6603):819-23.
- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI (1990) Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346(6284): 561-564.
- Mayfield RD, Harris RA, Schuckit MA (2008) Genetic factors influencing alcohol dependence. *British journal of pharmacology* 154(2): 275-287.

- McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, Goldstein DB, Little J, Ioannidis JP et al. (2008) Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nature Reviews Genetics* 9(5): 356-369.
- McClellan J, King MC (2010) Genetic heterogeneity in human disease. *Cell* 141(2): 210-217.
- Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al. (1995) Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical pharmacology* 50(1): 83-90.
- Mechoulam R, Hanuš L (2000) A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chemistry and physics of lipids* 108(1): 1-13.
- Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, et al. (2010) Lifetime prevalence of mental disorders in US adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication–Adolescent Supplement (NCS-A). *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 49(10): 980-989.
- Merikangas KR, Stolar M, Stevens DE, Goulet J, Preisig MA, Fenton B (1998) Familial transmission of substance use disorders. *Archives of general psychiatry* 55(11): 973-979.
- Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR (2006) Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience* 7(10): 818-827.
- Midanik L (1983) Familial alcoholism and problem drinking in a national drinking practices survey. *Addictive behaviors* 8(2): 133-141.
- Monteleone P, Bifulco M, Maina G, Tortorella A, Gazzo P, Proto MC, et al. (2010) Investigation of CNR1 and FAAH endocannabinoid gene polymorphisms in bipolar disorder and major depression. *Pharmacological Research* 61(5): 400-404.
- Morozova TV, Goldman D, Mackay TF, Anhalt RR (2012) The genetic basis of alcoholism: multiple phenotypes, many genes, complex networks. *Genome Biol* 13(2) 239.
- Nelson JE, Pearson HW, Sayers M, Glynn TJ (1982) En Nelson JE, Pearson HW, Sayers M, Glynn TJ (Eds.) *Guide to Drug Abuse Research Terminology*. National Institute on Drug Abuse, Rockville MD.
- Nestler EJ (2000) Genes and addiction. *Nature genetics* 26(3): 277-281.
- Niemelä O (2001) Distribution of ethanol-induced protein adducts in vivo: relationship to tissue injury. *Free Radical Biology and Medicine* 31(12): 1533-1538.

- Nixon K, Crews FT (2004) Temporally specific burst in cell proliferation increases hippocampal neurogenesis in protracted abstinence from alcohol. *The Journal of neuroscience* 24(43): 9714-9722.
- Nurnberger JI, Wiegand R, Bucholz K, O'Connor S, Meyer ET, Reich T et al. (2004) A Family Study of Alcohol Dependence: Coaggregation of Multiple Disorders in Relatives of Alcohol-Dependent Proband. *Archives of general psychiatry* 61(12): 1246-1256.
- Observatorio Europeo de las Drogas de las Toxicomanías (2012) El problema de la drogodependencia en Europa. Informe anual 2012. Disponible en www.emcdda.europa.eu/...cfm/att_190854_ES_TDAC12001ESC_.pdf
- O'Brien C (2011) Addiction and dependence in DSM-V. *Addiction* 106(5):866-7.
- O'Brien CP, Volkow N, Li TK (2006) What's in a word? Addiction versus dependence in DSM-V. *Am J Psychiatry* 163(5):764-5.
- Olive MF, Koenig HN, Nannini MA, Hodge CW (2001) Stimulation of endorphin neurotransmission in the nucleus accumbens by ethanol, cocaine, and amphetamine. *J Neurosci* 21(23): RC184.
- Organización Mundial de la Salud (2011) Informe Mundial de Situación sobre Alcohol y Salud. Disponible en www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/es
- Organización Mundial de la Salud (2008) Glosario de Términos de Alcohol y Drogas. Centro de Publicaciones. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/terminology/lexicon_alcohol_drugs_spanish.pdf
- Oscar-Berman M, Marinković K (2007) Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychology review* 17(3), 239-257.
- Oscar-Berman M, Kirkley SM, Gansler DA, Couture A (2004) Comparisons of Korsakoff and Non-Korsakoff Alcoholics on Neuropsychological Tests of Prefrontal Brain Functioning. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 28(4): 667-675.
- Oscar-Berman M, Marinković K (2007) Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychology review* 17(3): 239-257.
- Oscar-Berman M, Evert DL (1997) Alcoholic Korsakoff's syndrome. En *Handbook of neuropsychology and aging* (pp. 201-215). Springer US.
- Pava MJ, Woodward JJ (2012) A review of the interactions between alcohol and the endocannabinoid system: implications for alcohol dependence and future directions for research. *Alcohol* 46(3): 185-204.

- Pertwee RG (2001) Cannabinoid receptors and pain. *Progress in neurobiology* 63(5): 569-611.
- Pertwee RG (2008) Ligands that target cannabinoid receptors in the brain: from THC to anandamide and beyond. *Addiction biology* 13(2): 147-159.
- Pertwee RG (2006) Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *British journal of pharmacology* 147(S1): S163-S171.
- Pertwee RG (2009) Emerging strategies for exploiting cannabinoid receptor agonists as medicines. *British journal of pharmacology* 156(3): 397-411.
- Pertwee RG (2007) GPR55: a new member of the cannabinoid receptor clan? *British journal of pharmacology* 152(7): 984-986.
- Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SP, Di Marzo V, Elphick MR, Greasley PJ, et al. (2010) International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacol Rev* 62(4):588-631.
- Pertwee RG, Ross RA (2002) Cannabinoid receptors and their ligands. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 66(2): 101-121.
- Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Lim KO (1997) Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 21(3): 521-529.
- Pitkänen T, Lyyra AL, Pulkkinen L (2005) Age of onset of drinking and the use of alcohol in adulthood: a follow-up study from age 8–42 for females and males. *Addiction* 100(5): 652-661.
- Plan Nacional Sobre Drogas (2013) Encuesta domiciliaria sobre alcohol y drogas en España (EDADES). Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e igualdad. Madrid, España. Disponible en <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/EDADES2011.pdf>
- Real Academia Española (2014) *Diccionario de la lengua española* (22.^aed.). Consultado en <http://www.rae.es/rae.html>
- Redondo MJ, Fain PR, Eisenbarth GS (2000) Genetics of type 1A diabetes. *Recent progress in hormone research* 56: 69-89.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK (1990) Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *Jama* 264(19): 2511-2518.

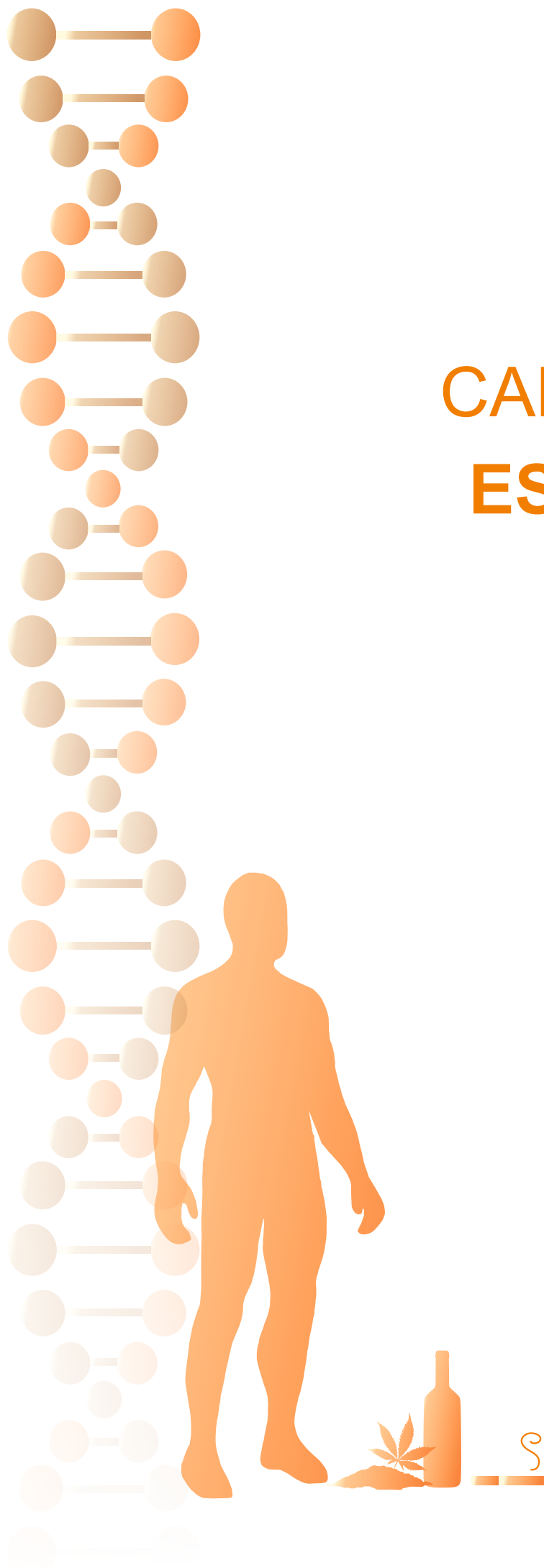
- Risch N, Merikangas K (1996) The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 273(5281): 1516-1517.
- Ritsner MS, Gottesman II (2009) Where do we stand in the quest for neuropsychiatric biomarkers and endophenotypes and what next? En *The handbook of neuropsychiatric biomarkers, endophenotypes and genes* (pp. 3-21). Springer Netherlands
- Robbe D, Kopf M, Remaury A, Bockaert J, Manzoni O J (2002) Endogenous cannabinoids mediate long-term synaptic depression in the nucleus accumbens. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99(12): 8384-8388.
- Robbins TW, Gillan CM, Smith DG, de Wit S, Ersche KD (2012) Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry. *Trends in cognitive sciences* 16(1): 81-91.
- Rubio M, McHugh D, Fernández-Ruiz J, Bradshaw H, Walker JM (2007) Short-term exposure to alcohol in rats affects brain levels of anandamide, other N-acyl ethanolamines and 2-arachidonoyl-glycerol. *Neuroscience letters* 421(3): 270-274.
- Roberts AJ, McDonald JS, Heyser CJ, Kieffer BL, Matthes HW, Koob GF, Gold LH (2000) μ -Opioid receptor knockout mice do not self-administer alcohol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 293(3): 1002-1008.
- Rocha BA, Fumagalli F, Gainetdinov RR, Jones SR, Ator R, Giros B, et al. (1998) Cocaine self-administration in dopamine-transporter knockout mice. *Nature neuroscience* 1(2): 132-137.
- Robinson TE, Berridge KC (1993) The neural basis of drug craving: an incentive sensitization theory of addiction. *Brain research reviews* 18(3): 247-291.
- Ruiz-Sanchez de León JM, Pedrero-Pérez EJ, Olivar-Arroyo Á, Llanero-Luque M, Rojo-Mota G, Puerta-García C (2010) Personalidad y sintomatología frontal en adictos y población no clínica: hacia una neuropsicología de la personalidad. *Adicciones* 22: 233-244.
- Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J, et al. (2007) The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *British journal of pharmacology* 152(7):1092-1101.
- Schacht JP, Selling RE, Hutchison KE (2009) Intermediate cannabis dependence phenotypes and the FAAH C385A variant: an exploratory analysis. *Psychopharmacology* 203(3): 511-517.
- Schmidt LG, Samochowiec J, Finckh U, Fiszer-Piosik E, Horodnicki J, Wendel B, et al. (2002). Association of a CB1 Cannabinoid Receptor Gene (CNR1) polymorphism with severe alcohol dependence. *Drug and alcohol dependence* 65(3): 221-224.

- Schork NJ, Murray SS, Frazer KA, Topol EJ (2009) Common vs. rare allele hypotheses for complex diseases. *Current opinion in genetics & development* 19(3): 212-219.
- Sharir H, Abood ME (2010) Pharmacological characterization of GPR55, a putative cannabinoid receptor. *Pharmacology & therapeutics* 126(3): 301-313.
- Slatkin M (2008) Linkage disequilibrium—understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nature Reviews Genetics* 9(6): 477-485.
- Sipe JC, Chiang K, Gerber AL, Beutler E, Cravatt BF (2002) A missense mutation in human fatty acid amide hydrolase associated with problem drug use. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99(12): 8394-8399.
- Sipe JC, Waalen J, Gerber A, Beutler E (2005) Overweight and obesity associated with a missense polymorphism in fatty acid amide hydrolase (FAAH). *International journal of obesity* 29(7): 755-759.
- Sipe JC, Scott TM, Murray S, Harismendy O, Simon GM, Cravatt BF, Waalen J (2010) Biomarkers of endocannabinoid system activation in severe obesity. *PLoS One* 5(1): e8792.
- Spanagel R (2009) Alcoholism: a systems approach from molecular physiology to addictive behavior. *Physiological Reviews* 89(2): 649-705.
- Spear LP Varlinskaya EI (2005) Adolescence. Alcohol sensitivity, tolerance, and intake. *Recent Dev Alcohol* 17:143-59.
- Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Nakane S, Shinoda A, Itoh K, et al. (1995) 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochemical and biophysical research communications* 215(1): 89-97.
- Swendsen J, Le Moal M (2011) Individual vulnerability to addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1216(1): 73-85.
- Thomsen M, Han DD, Gu HH, Caine SB (2009) Lack of cocaine self-administration in mice expressing a cocaine-insensitive dopamine transporter. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 331(1): 204-211.
- Tilley MR, Gu HH (2008) Dopamine transporter inhibition is required for cocaine-induced stereotypy. *Neuroreport* 19(11): 1137.
- Tilley MR, O'Neill B, Han DD, Gu HH (2009) Cocaine does not produce reward in absence of dopamine transporter inhibition. *Neuroreport* 20(1): 9-12.

- Tsuang MT, Lyons MJ, Eisen SA, Goldberg J, True W, Lin N, et al. (1996) Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence: A study of 3,372 twin pairs. *American journal of medical genetics* 67(5): 473-477.
- Tsuang M, Lyons MJ, Meyer JM, Doyle T, Eisen SA, Goldberg J, et al. (1998) Co-occurrence of abuse of different drugs in men: the role of drug-specific and shared vulnerabilities. *Archives of general psychiatry* 55(11): 967-972.
- Tyndale RF, Payne JI, Gerber AL, Sipe JC (2007) The fatty acid amide hydrolase C385A (P129T) missense variant in cannabis users: studies of drug use and dependence in Caucasians. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 144(5) 660-666.
- Ueda N, Tsuboi K, Uyama T, Ohnishi T (2011) Biosynthesis and degradation of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Biofactors* 37(1): 1-7.
- Uhl GR, Drgon T, Johnson C, Fatusin OO, Liu QR, Contoreggi C et al (2008) "Higher order" addiction molecular genetics: convergent data from genome-wide association in humans and mice. *Biochemical Pharmacology* 75(1): 98-111.
- UNODC (2012). World Drug Report 2012 (United Nations publication, Sales No. E.12.XI.1). Disponible en http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2012/WDR_2012_web_small.pdf
- Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K, et al (2005) Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science* 310(5746): 329-332.
- Van der Stelt M, Di Marzo V (2003) The endocannabinoid system in the basal ganglia and in the mesolimbic reward system: implications for neurological and psychiatric disorders. *European journal of pharmacology* 480(1): 133-150.
- Vengeliene V, Bilbao A, Molander A, Spanagel R (2008) Neuropharmacology of alcohol addiction. *Br J Pharmacol* 154(2):299-315.
- Volkow ND, Muenke M (2012) The genetics of addiction. *Hum Genet* 131(6):773-7.
- Volkow ND, Wang GJ, Franceschi D, Fowler JS, Thanos P, Maynard L et al (2006) Low doses of alcohol substantially decrease glucose metabolism in the human brain. *Neuroimage* 29(1) 295-301.
- Wall TL, Shea SH, Luczak SE, Cook TA, Carr LG (2005) Genetic associations of alcohol dehydrogenase with alcohol use disorders and endophenotypes in white college students. *Journal of abnormal psychology* 114(3): 456.

- Wang JC, Kapoor M, Goate AM (2011). The genetics of substance dependence. *Annual review of genomics and human genetics* 13: 241-261.
- Wang X, Wang G, Lemos JR, Treistman SN (1994) Ethanol directly modulates gating of a dihydropyridine-sensitive Ca²⁺ channel in neurohypophysial terminals. *The Journal of neuroscience* 14(9): 5453-5460.
- Wei BQ, Mikkelsen TS, McKinney MK, Lander ES, Cravatt BF (2006) A second fatty acid amide hydrolase with variable distribution among placental mammals. *Journal of biological chemistry* 281(48): 36569-36578.
- White AM, Matthews DB, Best PJ (2000) Ethanol, memory, and hippocampal function: a review of recent findings. *Hippocampus* 10(1): 88-93.
- White aM, Swartzwelder HS (2004) Hippocampal function during adolescence: a unique target of ethanol effects. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1021(1): 206-220.
- Wise RA (1980) Action of drugs of abuse on brain reward systems. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 13: 213-223.
- Yates WR, Cadoret RJ, Troughton E, Stewart MA (1996) An adoption study of DSM-III-R alcohol and drug dependence severity. *Drug and alcohol dependence* 41(1): 9-15.
- Yücel M, Fontenelle LF (2012) Compulsivity as an endophenotype: the search for a hazy moving target. *Addiction* 107(10): 1735-1736.

CAPÍTULO 2. ESTUDIO 1



1. OBJETIVOS

Como se ha descrito en la introducción existe un claro componente genético subyacente en la adicción al alcohol así como en su amplio espectro de fenotipos. Parte de este componente genético son las variantes genéticas tipo SNPs.

El objetivo de este primer estudio es identificar los genes y sus correspondientes SNPs más frecuentemente asociados con los fenotipos de consumo de alcohol en humanos para obtener una visión actualizada de lo que se conoce a día de hoy de la relación entre SNPs y adicción al alcohol; y sobre ésta establecer nuevas hipótesis para futuros trabajos de investigación en el campo de la genética del de la adicción al alcohol.

2. MATERIAL Y PROCEDIMIENTOS

2.1. Diseño

Para alcanzar los objetivos establecidos, se llevará a cabo una revisión sistemática de estudios de asociación que hayan encontrado una relación estadísticamente significativa entre un SNP y un fenotipo relacionado con el consumo de alcohol, publicados entre los años 2000 y 2012 en revistas científicas internacionales.

2.2 Búsqueda bibliográfica y criterios de inclusión

La búsqueda bibliográfica se realizó utilizando las bases de datos PubMed/MEDLINE (National Center for Biotechnology Information, NCBI, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) y Addiction GWAS Resource (AGW, <http://addictiongwas.com/AAGR>). Las palabras de búsqueda para la base de datos PubMed/MEDLINE utilizadas fueron:

“alcoholAND(“dependence”OR”addiction”)AND(“polymorphism”OR”snp”)

“alcoholismAND(“polymorphism”OR”snp”)”,OR”addiction”)AND(“polymorphism”OR”snp”).

Todas las búsquedas se limitaron a Especie: Humana, y el rango de fechas se estableció desde 2000/01/01 hasta 2012/12/31.

Parar ser incluidos en la revisión, los estudios deben cumplir con las siguientes características:

1. Artículos de investigación originales publicados en inglés en una revista internacional revisada por pares.

2. Estudios de asociación basados en familias, de caso único, de casos y controles o de genoma completo.
3. Demostrar una asociación entre un SNP y uno de los siguientes fenotipos relacionados con el alcohol: adicción o dependencia al alcohol (incluidos sus diferentes formas de medida), síntomas de abstinencia y *craving* por el alcohol, consumo de alcohol, consumo elevado de alcohol, edad de inicio de la adicción o dependencia al alcohol.
4. La asociación entre SNP y fenotipo tenía que ser estadísticamente significativa (valor P nominal <0.05).
5. Los participantes no debían padecer ninguna otra enfermedad comórbida o ser politoxicómanos (a excepción de co-abuso de alcohol y nicotina), al menos que esta condición fuera controlada en el análisis de la asociación.

2.3. Identificación y selección de estudios

El diagrama de flujo de la identificación y selección de los estudios se muestra en la figura 14. La búsqueda inicial utilizando las bases de datos PubMed/MEDLINE y AGR recuperó un total de 1.650 artículos. Tras la revisión del título y abstracts de cada uno de estos artículos, se excluyeron un total de 1.411 artículos que no cumplían con los criterios de inclusión, dejando 235 artículos para la evaluación del artículo completo. Este procedimiento llevó a la exclusión de 14 artículos por no poder acceder al artículo completo y no siendo suficiente la información aportada en el abstract para recoger todos los datos requeridos (Dahmen et al., 2005; Ehlers et al., 2004; Kim et al., 2004; Koller et al., 2012; Kraschewski et al., 2009; Kuhanen et al., 2000; Landgren et al., 2008; Lappalainen et al., 2005, 2007; Matsushita et al., 2004; Moore et al., 2007; Mottagui-Tabar et al., 2005; Oroszi et al., 2005; Pastor et al., 2000.). Otros 8 artículos se excluyeron porque la asociación encontrada fue con un hapolito de SNPs, incumpliendo así el criterio de inclusión nº3 (Belfer et al., 2006; Dickson et al., 2006; Ittiwut et al., 2012; Landgren et al., 2008; Lin et al., 2005; Marcos et al., 2012; Wilhelm et al., 2007; Yang et al., 2007). El estudio de Rommelspacher et al. (2001) sobre la dependencia al alcohol fue excluido porque la asociación con el fenotipo de nuestro interés no fue significativa. Otros 4 artículos fueron excluidos porque los polimorfismos estudiados no fueron conceptualizados como SNP (Montano Loza et al., 2006; Loh et al., 2000) o no se aportaba ni el número rs ni la variación de nucleótido (Park et al., 2006; Wei et al., 2012). El artículo de Reimers et al. (2012) fue excluido porque la asociación encontrada en el estudio fue con un conjunto de genes, pero no con un único SNP, y finalmente el estudio de Edenberg et al. (2004) se excluyó de la revisión porque no aportaba el tamaño específico de la muestra utilizada.

Doscientos diez estudios fueron finalmente seleccionados para ser incluidos en este estudio. Los datos extraídos de estos artículos se encuentran anexados a esta Tesis Doctoral (Anexo 4)

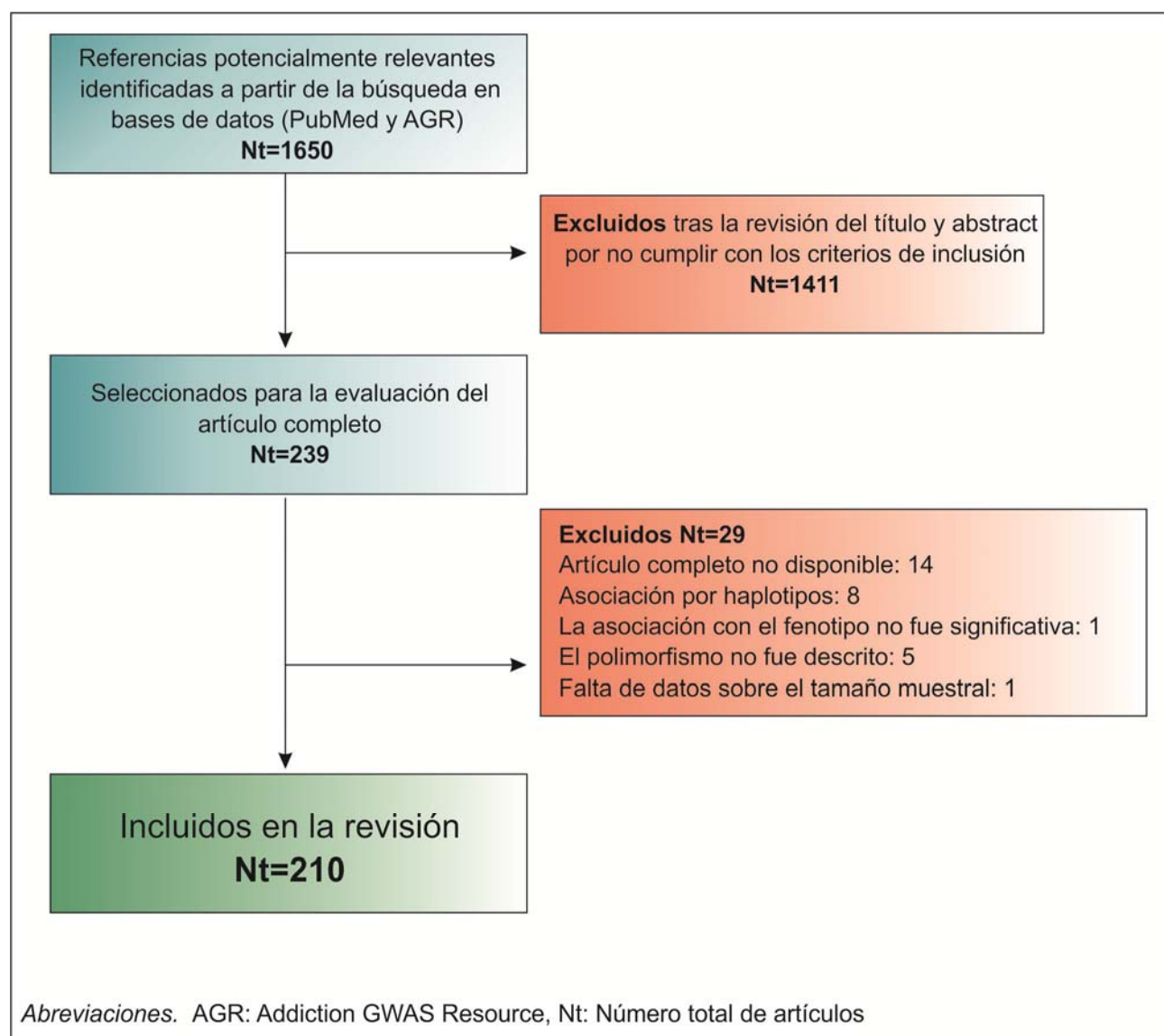


Figura 14. Diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos incluidos en la revisión sistemática

2.4 Extracción de datos

De los artículos incluidos finalmente en la revisión se extrajeron los siguientes datos: (1) gen, (2) número de rs del SNP o su variación de nucleótido, (3) autores, (4) año de publicación, (5) tipo de estudio, (6) tamaño de la muestra, (7) etnia o nacionalidad de la población de estudio, (8) fenotipo estudiado y herramientas de diagnóstico o evaluación (9) resultados principales. Estos datos se recogieron en una tabla Excel, anexada a esta Tesis Doctoral (ver Anexo 3).

2.5. Filtración de SNPs más frecuentemente asociados

Tras completar la tabla Excel con los datos de cada artículo, se procedió a determinar cuáles fueron los genes y correspondientes SNPs más frecuentemente asociados con los fenotipos de alcohol. Para ello se cuantificó para cada gen el número de estudios de asociación y el número de SNPs estudiados, así como el número de estudios de asociación referentes a cada uno de estos SNPs. Se consideró como “frecuentemente asociados” aquellos genes que presentaban 5 o más estudios de asociación y se denominaron como TopSNPs aquellos SNPs que dentro de cada uno de estos genes tuvieron el mayor número de asociaciones.

3. RESULTADOS

De los 210 estudios sobre fenotipos de consumo de alcohol incluidos en esta revisión, se extrajeron asociaciones significativas con 772 SNPs que marcaron 301 genes diferentes, además de 138 SNPs localizados en regiones no génicas. Once genes han sido asociados en cinco o más estudios. Estos 11 genes codifican principalmente enzimas metabolizadoras del alcohol y componentes del sistema dopaminérgico, opioide, gabaérgico y serotoninérgico. En la tabla 5 se muestran los 11 genes, sus correspondientes TopSNPs, el respectivo número de estudios de asociación y una breve caracterización de cada uno de estos genes y TopSNPs.

Table 5. Genes y correspondientes TopSNPs más frecuentemente asociados con fenotipos relacionados con el consumo de alcohol

				Descripción de los Top SNP								
Nº estudios ¹	Gen	Nº SNPs ²	Top SNP ³	Nº asoc ⁴	Función del SNP	Cambio de alelo	Posición en ARNm	Cambio de AA	Posición en proteína	Chr.	Función de la proteína	Tamaño de la proteína (AA)
32	ADH1B	8	rs1223984	28	Non-syn, Exon 3	G a A	227	Arg a His	48	4	Enzima	375
20	ALDH2	4	rs671	18	Non-syn, Exon 12	G a A	1606	Glu a Lys	504	12	Enzima	517
14	ANKK1	5	rs1800497*	12	Non-syn, Exon 8	C a T	2231	Glu a Lys	713	11	Enzima Kinasa	765
11	DRD2	12								11	Receptor	443
12	OPRM1	7	rs1799971	8	Non-syn, Exon 1	A a G	252	Asn a Asp	40	6	Receptor	400
10	ADH4	26	rs1800759	5	near Gene-5	A a C	NA	NA	NA	4	Enzima	380
8	ADH1C	13	rs698	7	Non-syn, Exon 8	A a G	1133	Ile a Val	350	4	Enzima	375
8	GABRA2	41	rs279858	6	Synon, Exon 5	A a G	1069	Lys a Lys	132	4	Receptor	451
5	COMT	3	rs4680	4	Non-syn, Exon 4	G a A	452/696**	Val a Met	108/158**	22	Enzima	271
5	HTR1B	4	rs130058	2	near Gene-5	A a T	NA	NA	NA	6	Enzima	390
5	ADH7	6	NA***	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	Enzima	386

(1) Número de estudios que han encontrado una asociación significativa entre un fenotipo de consumo de alcohol y un SNP perteneciente a este gen;

(2) Número de SNPs dentro de este gen que han sido asociados significativamente con un fenotipo de consumo de alcohol;

(3) SNPs pertenecientes a este gen que han establecido una asociación significativa entre el TopSNP y un fenotipo de consumo de alcohol.

(4) Número de estudios que han establecido una asociación significativa entre el TopSNP y un fenotipo de consumo de alcohol

*rs1800497 se considera un marcador de ambos genes *DRD2* y *ANKK1*

** En isoforma soluble (S-COMT) o en isoforma ligada a membrana (MB-COMT) de la enzima

Abreviaciones: Asoc, Asociaciones; ARNm, Acido ribonucleico mensajero; AA, Amino ácido; Chr, Cromosoma; G, Guanina; A, Adenina; C, Citosina; T, Timina; Arg, Argenina; His, Histamina; Glu, Acido glutámico; Lys, Lisina; Asn, Asparagina; Ile, Isoleucina; Val, Valina; Met, Metionina; NA, No Aplicable.

4. DISCUSIÓN DEL ESTUDIO 1

En esta revisión sistemática se ha podido determinar que los estudios de asociación genética apuntan principalmente a 11 variantes genéticas implicadas en los fenotipos de consumo de alcohol. A continuación se procederá a describir las características de cada uno de estos genes y correspondientes TopSNPs y se discutirá su relación con el consumo de alcohol.

4.1. Variantes en los genes de enzimas metabolizadoras del alcohol: *ADH1B* y *ALDH2*

La asociación entre determinadas variantes de las enzimas metabolizadoras del alcohol y la vulnerabilidad a la adicción al alcohol es la más replicada en los últimos años (Edenberg, 2007). De hecho, de los 11 genes más frecuentemente asociadas en esta revisión, cuatro pertenecen a la familia de los genes *ADH*.

Según los resultados obtenidos en esta revisión, el SNP más replicado en su asociación con fenotipos relacionados con el consumo de alcohol es el rs1229984 del gen *ADH1B*. Este SNP tiene dos alelos: el alelo *ADH1B*1*, el alelo ancestral o de referencia, que contiene el nucleótido guanina (G), mientras que el alelo alternativo *ADH1B*2* contiene el nucleótido adenina (A). En población Asiática el alelo *ADH1B*2* es relativamente frecuente, siendo portadores el 70-90% (Li et al., 2011) mientras que en población Europa y Africana, la frecuencia de aparición no supera el 5-10% (Edenberg, 2007). Los estudios han demostrado que individuos portadores de un único alelo *ADH1B*2* presentan un riesgo significativamente menor a desarrollar alcoholismo que individuos portadores del alelo *ADH1B*1* en homocigosis (Edenberg, 2007; Goedde et al., 1992; Kimura et al., 2011; Quertemont, 2004).

Este efecto protector del alelo *ADH1B*2* es consecuencia del cambio que induce esta variante en la cadena de aminoácidos de la enzima. La presencia del nucleótido A en los portadores del alelo *ADH1B*2* cambia el aminoácido arginina (Arg) en la posición 48 a histidina (His). Esta sustitución de aminoácidos cambia la configuración del sitio de unión de la proteína con la coenzima NAD⁺, necesaria para la catalización del alcohol (ver apartado 1.3.1.1. “Farmacocinética del alcohol” de la Introducción) (Peng y Yin, 2009). El resultado es que la enzima codificada por el alelo alternativo *ADH1B*2* metaboliza el alcohol 70 a 80 veces más rápida que la enzima codificada por el alelo de referencia *ADH1B*1* (Edenberg, 2007). Se presupone que esta mayor tasa metabólica del alcohol conlleva un incremento de los niveles de acetaldehído en el organismo, provocando síntomas suficientemente aversivos como para prevenir el consumo de alcohol en los individuos afectados (p.e. sintomatología de flushing fácil). Sin embargo, aunque esta hipótesis se ha podido confirmar exitosamente en estudios con modelos animales, humanos portadores del alelo *ADH1B*2* no

mostraban acumulación ninguna de acetaldehído tras el consumo de alcohol, por lo que algunos autores han sugerido que posiblemente el aumento de producción de acetaldehído puede ser compensado por enzimas ALDH hepáticas y extrahepáticas (Mizoi et al., 1994; Neumark et al., 2004; Peng and Yin, 2009; Rivera-Meza et al., 2010). Aún así, a pesar de que se desconoce el mecanismo concreto mediante el cual el polimorfismo rs1229984 afecta a la metabolización del alcohol en humanos, los resultados de varios estudios indican que la presencia del alelo *ADH1B* *2 reduce significativamente el riesgo de desarrollar una adicción al alcohol.

La segunda variante genética más frecuentemente asociada con los fenotipos de consumo de alcohol en esta revisión pertenece al gen *ALDH2* que codifica la enzima mitocondrial homónima (ver apartado 1.3.1.1. “*Farmacocinética del alcohol*” de la Introducción). Este gen contiene el SNP rs671 que provoca la aparición de dos alelos diferentes: *ALDH2**1 que presenta el nucleótido G y codifica el aminoácido ácido glutámico (Glu) en la posición 504 de la proteína, y el alelo *ALDH2**2 que presenta el nucleótido A y codifica el aminoácido lisina (Lis). Similar a *ADH1B**2, las frecuencias de aparición del *ALDH2**2 son relativamente altas en población Asiática (hasta 30%) pero casi inexistentes en población Caucásica o Africana (Oota et al., 2004). Otra similitud con los alelos del gen *ADH1B* es que la diferencia principal entre los alelos del gen *ALDH2* consiste en su actividad catalítica, ya que la enzima codificada por el alelo *ALDH2**2 carece prácticamente de actividad enzimática, causando una importante acumulación de acetaldehído no metabolizado en sangre tras el consumo de alcohol (Peng and Yin, 2009). Esta acumulación de acetaldehído provoca una serie de síntomas aversivos como flushing facial, náuseas, dolor de cabeza y taquicardia (entre otros) incluso si la cantidad de alcohol consumida es muy pequeña, por lo que los portadores del alelo *ALDH2**2 suelen abstenerse al consumo de alcohol (Yoshida et al., 1994). De esta forma, el alelo *ALDH2**2 provoca una reducción significativa del riesgo de desarrollar una adicción al alcohol teniendo portadores homocigóticos diez veces menos riesgo, y portadores heterocigotos solamente un cuarto del riesgo de desarrollar alcoholismo que individuos homocigóticos para el alelo activo de la enzima, es decir, *ALDH2**1 (Thomasson et al., 1994).

Además de las dos variantes anteriormente descritas, entre los 11 principales se encuentran otros 3 variantes más que se localizan en genes de la familia de las *ADH*: *ADH1C*, *ADH4* y *ADH7*. El rs698 es el SNP del gen *ADH1C* más frecuentemente asociado en los estudios genéticos analizados. Los dos alelos que presenta este SNP son el alelo *ADH1C**1 que codifica el aminoácido Arg en la posición 272 y el aminoácido isoleucina (Ile) en la posición 350 de la cadena de aminoácidos de la enzima, y el alelo *ADH1C**2 donde los aminoácidos cambian a glicina (Gly) y valina (Val), respectivamente (Osier et al., 2002). Se ha observado que la enzima codificada por el alelo *ADH1C**1 es altamente activa oxidando alcohol, con una constante catalítica (“*turnover rate*”)

70% más alta y una velocidad máxima 2.5 veces mayor que la enzima codificada por el alelo *ADH1C*2* (Edenberg, 2007; Latella et al., 2009). Esto significa que la reducción en predisposición al alcoholismo inducido por el alelo *ADH1C*1* se explicaría por el mismo mecanismo que para el alelo *ADH1B*2*. En esta línea, cabe destacar que algunos estudios apuntan a que el *ADH1C*1* se encuentra en elevado LD con *ADH1B*2* por lo que es posible que algunas asociaciones significativas entre *ADH1C*1* y fenotipos de consumo de alcohol en realidad se deben a la presencia del *ADH1B*2* (Borràs et al., 2000; Choi et al., 2005; Osier et al., 1999). Sin embargo, aunque los resultados respecto al *ADH1C*1* siguen siendo controvertidos, un reciente metaanálisis llevado a cabo por Li y cols., (2012) apunta a que efectivamente *ADH1C*1* reduce el riesgo a desarrollar alcoholismo de forma independiente (para una revisión, ver Li et al., 2012).

El SNP rs1800759 se encuentra en la región premotora del gen *ADH4* e induce el cambio del nucleótido A al nucleótido C. Estudios in vitro han demostrado que la actividad promotora se duplica en presencia del alelo A en comparación al alelo C (Edenberg et al., 1999). Estudios posteriores relacionaron este SNP con la dependencia al alcohol en población Europea-Americana y Afroamericana (Luo et al., 2005, 2006), Caucásica (MacGregor et al., 2009), Brasileña (Guindalini et al., 2005) y Alemana-Polaca (Preuss et al., 2011). Algunos de estos autores surgieron que la menor expresión de la enzima en presencia del alelo C podría incrementar el riesgo de desarrollar alcoholismo de la misma manera que lo hacen las variantes reductoras de actividad de las enzimas *ADH1B* y *ADH1C* (Edenberg, 2012; Guindalini et al., 2005).

Finalmente, en esta revisión, se han identificado cinco estudios que vinculan el gen *ADH7* a los fenotipos de consumo de alcohol. Sin embargo, no se ha podido determinar ningún TopSNP en este gen ya que ningún SNP se ha asociado en más de una ocasión con algún fenotipo.

4.2. Variantes en los genes Ankirin repeat and kinase domain 1 (ANKK1) y Receptor de dopamina 2 (DRD2)

Aunque los SNPs de los genes metabolizantes del alcohol sean los más replicados en su asociación con la adicción al alcohol, el sistema dopaminérgico es probablemente el más estudiado y explorado en relación a la adicción, a las conductas adictivas, así como con otros trastornos neuropsiquiátricos, sobretodo en asociación con el receptor dopaminérgico D2 (codificado por el gen *DRD2*) (Nobel, 2003).

El SNP rs1800497, comúnmente llamado Taq1A, fue el primer SNP del gen *DRD2* que ha sido asociado con alcoholismo severo (Blum et al., 1990). Desde entonces, el Taq1A es la variante que ha recibido la mayor atención en los estudios moleculares relacionados con los trastornos

psiquiátricos (Ponce et al., 2009). Aunque desde un inicio el Taq1A fue descrito como perteneciente al gen *DRD2*, en 2004 Neville y cols., mostraron que corresponde a un gen muy cercano al *DRD2* denominado Ankirin repeat and kinase domain 1 (*ANKK1*), un miembro de la familia de las proteína quinasas serina-treonina implicado en vías de transducción de señales (Neville et al., 2004). Estudios recientes han descubierto por primera vez que el gen *ANKK1* se expresa exclusivamente en astrocitos, tanto en humanos como en ratas y ratones (Hoenicka et al., 2010). Los astrocitos juegan un papel importante en procesos de aprendizaje de las conductas relacionadas con la adicción así como en los efectos reforzantes de estas sustancias, por lo que la implicación de *ANKK1* en fenotipos relacionados con el consumo de alcohol parece tener cierta justificación (Miguel-Hidalgo, 2009). Aún así, varios estudios indican que Taq1A debe ser tratado como un marcador tanto de *DRD2* como de *ANKK1* debido a que se encuentra estrechamente relacionado con otros SNPs funcionales de gen *DRD2* que afectan su expresión y al *splicing* (corte y empalme) (Zhang et al., 2007).

El Taq1A da lugar a dos alelos llamados A2 (con el nucleótido C) y A1 (con el nucleótido T). Aunque la implicación funcional específica de Taq1A no está completamente determinada, varios fenotipos han sido asociados con esta variante genética. Entre ellos destaca la relación entre el alelo A1 y una reducción significativa de la densidad de receptores D2 de entre 30-40% en estriado (Jöhnsson et al., 1999; Nobel et al., 1991; Pohjalainen et al., 1998; Thompson et al., 1997) así como un incremento en la actividad de la enzima L-aminoácido aromático descarboxilasa (DOPA descarboxilasa) implicada en la formación de dopamina en el estriado (Laakso et al., 2005). Los autores de este estudio surgieron que la reducida expresión de receptores D2 causada por la presencia del alelo A1 reduciría también en los autoreceptores D2 incrementando así la síntesis de dopamina. Si esto es cierto, estos hallazgos establecerían por primera vez un vínculo funcional entre *DRD2* y *ANKK1*. Esta relación es además altamente probable ya que ambos genes se encuentran en el mismo cluster, se superponen, comparten un mismo bloque haplotípico y sus promotores tiene elementos transcripcionales idénticos (es decir, elementos *cis*). Además, un estudio *in vitro* reciente llevado a cabo por Hoenicka y cols. (2010) han mostrado que la expresión de *Ankk1* en astrocitos de ratones incrementa en respuesta al agonista dopaminérgico apomorfina. Por lo tanto, parece que Taq1A alterar el funcionamiento normal de *ANKK1* influyendo así en la expresión de *DRD2* y la síntesis de dopamina (Laakso et al., 2005).

Se ha observado que el SNP Taq1A está en alto LD con diferentes polimorfismos del *DRD2* y varios estudios indican que probablemente algunos de los fenotipos inicialmente atribuidos al Taq1A realmente se deben a estos otros polimorfismos. Un ejemplo es el rs6277 (más comúnmente llamado C957T), un SNP sinónimo localizado en el exón 7 del gen *DRD2* que altera el correcto plegamiento,

la estabilidad, la síntesis y el potencial de unión del ARNm del *DRD2* (Duan et al., 2003; Hirvonen et al., 2004). En el estudio de Hirvonen et al. (2004) los autores concluyeron que la previa asociación encontrada entre el Taq1A y la reducción de receptores D2 en el estriado podría deberse realmente a la elevada relación entre Taq1A y C957T. Sin embargo, los datos de Laakso et al. (2005) indican que el incremento en DOPA descarboxilasa esta asociado únicamente con el Taq1A y no con C957T o cualquier otro polimorfismo. En 2008, Ponce y cols., llevaron a cabo un estudio de interacción entre el C957T y Taq1A en un grupo de pacientes dependientes al alcohol con rasgos psicopáticos. Los resultados indicaron que los genotipos de riesgo de ambos SNPs, CC para C957T y A1 para Taq1A, estaban significativamente sobrerrepresentados en los pacientes alcohólicos con trastorno de personalidad antisocial comórbido, lo que indicaría una posible relación epistática entre ambos SNPs.

4.3. Variantes del gen del receptor opioide- μ (*OPRM1*)

Los efectos refrozantes de muchas drogas de abuso, incluido el alcohol, son consecuencia del aumento de dopamina que inducen en el sistema mesolímbico. El sistema opioide está implicado en la modulación de este efecto y se ha observado que puede sufrir cambios adaptativos en respuesta al consumo de drogas. El sistema opioide parece entonces jugar un papel importante en el desarrollo de la adicción a las drogas de abuso (para una revisión, ver Trigo et al., 2010). Concretamente existen dos evidencias principales que vinculan el receptor opioide- μ (MOR, por sus siglas en inglés) a la adicción al alcohol: (1) la inactivación de MOR en el área tegmental ventral (ATV) inhiben la liberación de dopamina inducida por el alcohol; y (2) la efectividad del antagonista opioide Naltrexona en el tratamiento para la adicción al alcohol (Heilig et al., 2012; Hillemeche et al., 2011). El SNP rs1799971 es una de las variantes funcionales más prevalentes en el gen que codifica MOR, *OPRM1* (Bond et al., 1998; Kroslak et al., 2007). Este SNP funcional presenta un alelo con el nucleótido A en la posición 118 de la secuencia del gen y otro alelo donde el nucleótido A se ha sustituido por una G. En la cadena de aminoácidos, el alelo con el nucleótido A codifica una asparagina (Asn) y el alelo con el nucleótido G un aspartato (Asp) (por esta razón, en la literatura frecuentemente se hace referencia a este SNP como A118G o también como Asp40Asn). El cambio de aminoácido tiene lugar justo en la región N-terminal de la cadena de aminoácidos reduciendo el número de sitios de N-glicosilación de cinco a cuatro (Shabalina et al., 2009). Cabe destacar que la N-glicosilación es necesaria para una correcta afinidad para la unión del ligando y la transducción de señales, entre otras (Kroslak et al., 2007).

En uno de los primeros estudios *in vitro* donde se exploraba la relevancia funcional del rs1799971, se observó que el alelo G incrementa por tres la afinidad del receptor a la betaendorfina - un neuropéptido opioide endógeno - y aumenta el poder que tiene la betaendorfina para activar los canales de potasio acoplados a proteína G alterando así las vías de transducción de señales (Bond et al., 1998). Años más tarde, Zhang et al. (2005) asociaron la presencia del alelo G con una reducción de los niveles de transcripción de ARNm y de la expresión de la proteína MOR en comparación con la presencia del alelo A. Sin embargo, varios estudios no han podido replicar estos resultados por lo que los mecanismos moleculares subyacentes a las implicaciones funcionales del SNP siguen sin estar claros (Oertel et al., 2009).

En relación a la adicción al alcohol, existen múltiples evidencias que vinculan el SNP rs1799971 con el resultado clínico del tratamiento con Naltrexona en pacientes con adicción al alcohol. Estudios muestran que los pacientes portadores del alelo G tienen un mejor resultado clínico que los portadores del alelo A (Oslin et al., 2003; Ray & Hutchison et al., 2004, 2007), por lo que el rs1799971 puede ser considerado como un marcador importante a la hora de seleccionar el tratamiento farmacológico para la adicción al alcohol.

4.4. Variantes del gen catechol-o-metiltransferasa (COMT)

Como ya se ha mencionado previamente, el sistema dopaminérgico ha sido asociado frecuentemente con la adicción de las sustancias de abuso y otros trastornos psiquiátricos. La proteína COMT es una enzima dependiente de Mg^{2+} responsable para la degradación de neurotransmisores catecolaminérgicos como dopamina, adrenalina y noradrenalina. El gen *COMT*, localizado en el cromosoma 22q11, codifica dos isoformas: una forma larga ligada a membrana (MB-COMT) y una forma corta soluble (S-COMT) (Chen et al., 2004). En el cerebro, las enzimas COMT existentes son casi exclusivamente MB-COMT, mientras que las formas S-COMT se expresan principalmente en tejidos tipo hígado, sangre y riñón (Matsumoto et al., 2003; Tenhunen et al., 1993). La variante más frecuentemente estudiada del gen COMT es el SNP funcional rs4680 localizado en el exón 4 cuyos dos alelos poseen un nucleótido A y G, respectivamente. A nivel de aminoácidos, el alelo del nucleótido A codifica valina (Val) y el alelo del nucleótido G metionina (Met) en la posición 158 de la cadena de aminoácidos de la isoforma MB-COMT, y en la posición 108 de la isoforma S-COMT (Val158/118Met). Este polimorfismo ha mostrado alterar la termoestabilidad de la enzima afectando su actividad enzimática. Así, las enzimas con el aminoácido Val tienen una tasa catabólica cuatro veces mayor que las enzimas con el aminoácido Met. Este incremento en la tasa de degradación induce una reducción de los niveles de dopamina, principalmente en el córtex prefrontal y en el

hipocampo (Chen et al., 2004; Dennis et al., 2010; Honea et al., 2009) conllevando probablemente a un funcionamiento ineficiente de los lóbulos frontales y afectar así ciertos procesos cognitivos como memoria de trabajo y funciones ejecutivas, entre otros (para una revisión, ver Dickinson y Elvevag, 2009). El alelo Met, a pesar suponer un mejor funcionamiento del los lóbulos frontales, ha sido asociado con estados emocionales negativos como ansiedad y reducida resiliencia al estrés (Ducci et al., 2008). En otros estudios, el SNP también ha sido relacionado con diferentes rasgos de personalidad estrechamente relacionados con la adicción a las drogas de abuso como impulsividad, extraversión, búsqueda de la novedad, dependencia a la recompensa y búsqueda de sensaciones (Dickinson y Elvevag, 2009).

Uno de los primeros estudios que ha relacionado el rs4680 con fenotipos de consumo de alcohol fue llevado a cabo por Tiihinen y cols (1999) quienes encontraron una asociación entre el alelo Met, de baja actividad, y una reducida inactivación de dopamina y proponen que esto explicaría la mayor vulnerabilidad a la adicción al alcohol ya que la euforia inducida por alcohol también está asociada con una rápida liberación de de dopamina en áreas límbicas (Morgan & Badawy, 2001; Tiihonen et al., 1999; Voisey et al., 2011). Por el contrario, varios otros estudios relacionan el alelo Val de alta actividad con la dependencia al alcohol indicando que estos hallazgos opuestos pueden ser explicados por diferencias de género en las muestras, la presencia de co-dependencia con otras drogas e influencias de interacciones gen-ambiente (Enoch et al., 2006; Sery et al., 2006).

4.5. Variantes en el gen gamma-aminobutirico-acido receptor- α -2 (GABRA2)

El receptor GABA_A es una de las dianas principales del alcohol en el organismo y un gran número de estudios han implicado este receptor en las acciones farmacológicas del alcohol, incluida la tolerancia, abstinencia, adicción, sus propiedades sedativas y ansiolíticas (Ducci y Goldman, 2008; Haughey et al., 2008).

Uno de los primeros estudios de asociación entre el GABRA2 y la adicción al alcohol fue llevado a cabo por Edenberg y cols. (2004). Tras examinar 69 SNPs a lo largo de las diferentes subunidades del receptor GABA_A los autores encontraron asociaciones significativas entre más the 30 SNPs en la subunidad GABRA2 y la adicción al alcohol. En el mismo año, Covault y cols. (2004) encontraron también una asociación entre la dependencia al alcohol y varios SNPs localizados en GABRA2 ubicados en la misma región génica que los SNPs identificados por Edenberg et al. (2004). Sin embargo, aún no está claro como la subunidad α 2 del receptor GABA_A interacciona con la dependencia al alcohol.

De los SNPs localizados en *GABRA2*, el rs279858 es el más frecuentemente asociado con los fenotipos relacionados con alcohol, incluido en los estudios de Covault et al. (2004) y Edenberg et al. (2004). A nivel molecular, este SNP ha sido asociado con alteraciones en los niveles de ARNm de *GABRA2* en el córtex prefrontal aunque no se han podido observar diferencias en expresión proteica ni tampoco entre alcohólicos y no-alcohólicos (Haughey et al., 2008). Los autores de este estudio especularon que la relación entre *GABRA2* y la adicción al alcohol vendría dada por la alteración en el funcionamiento del receptor debido a cambios en la transcripción o traducción del gen, pero debido al reducido número de sujetos en la muestra utilizada no permitía detectar este efecto (Haughey et al., 2008).

4.6. Variantes del gen receptor de serotonina 1B (HTR1B)

El sistema serotoninérgico presenta densas proyecciones en varios áreas y circuitos cerebrales implicados en mecanismos de recompensa. Numerosos estudios han asociado los receptores de serotonina con la adicción al alcohol, principalmente con el receptor 5-HT_{1B}, un subtipo de receptor que se expresa en regiones cerebrales que modulan los efectos reforzantes del alcohol (como el área tegmental ventral y el núcleo accumbens) (Furay et al., 2011; Hu et al., 2010) y las evidencias indican que los receptores 5-HT_{1B} aumenta el tono dopaminérgico en las vías de recompensa mesolímbicas (Furay et al., 2011). Estudios preclínicos han mostrado que ratones knockout de 5-HT_{1B} exhiben mayores conductas agresivas e impulsivas, así como un mayor consumo de alcohol (Bouwknesh et al., 2001; Crabbe et al., 1996; Saudou et al., 1994). A su vez, estudios farmacológicos con agonistas 5-HT_{1B} han conseguido exitosamente reducir el consumo de alcohol así como la agresividad e impulsividad inducida por alcohol (Cao et al., 2011).

El SNP rs130058 es la variante del gen HTR1B, que codifica para el receptor 5-HT_{1B}, más frecuentemente con la adicción al alcohol, aunque únicamente en población taiwanesa y china han (Cao et al., 2011; Sun et al., 2002). Aunque a día de hoy no existen evidencias biológicas que expliquen la asociación entre este SNP y la adicción al alcohol, Sun et al., (2002) indicaron que el rs130058 afecta a la expresión del receptor.

4.7. Limitaciones del Estudio 1

Una de las principales limitaciones de este estudio es que se trata de una revisión sistemática puramente descriptiva, sin que se haya llevado a cabo ningún metaanálisis con los datos recogidos. Por lo tanto, los resultados obtenidos respecto a la mayor frecuencia de asociación son obtenidos por

el recuento de estudios realizados respecto a cada variante genética, y no son fruto de análisis estadísticos confirmatorios de estas asociaciones.

Otra limitación de este estudio reside en que únicamente se hayan incluido dos bases de datos de los cuales se han extraído los artículos incluidos en la revisión (PubMed y AGR). Sin embargo, se tratan de las bases de datos más representativas y más importantes en el campo de la investigación biomédica y la adicción a las drogas de abuso internacionales, por lo que cubren e incluyen la mayor cantidad de estudios de calidad publicados. Asimismo, el uso de ciertas combinaciones de palabras de búsqueda siempre puede excluir artículos potencialmente aptos para ser incluidos en la revisión. Somos por lo tanto conscientes de la posibilidad de que algunos estudios no se hayan incluido en esta revisión. Aún así, creemos que esta revisión sistemática es una representación adecuada de los estudios de asociación entre SNPs y fenotipos relacionados con el consumo de alcohol publicados.

5. CONCLUSIÓN DEL ESTUDIO 1 Y PROPUESTAS PARA EL ESTUDIO 2

Antes de iniciar cualquier investigación científica, es necesario conocer el estado actual del tema de estudio. Dado el gran número de estudio de asociaciones genéticas existentes en el campo de la adicción al alcohol, se decidió realizar un estudio de revisión sistemática exhaustivo de la literatura. En esta revisión se incluyeron todos aquellos estudios internacionales que encontraron una asociación estadística significativa entre un SNP y un fenotipo relacionado con el consumo de alcohol, publicados entre los años 2000 y 2012.

Esta revisión sistemática ha permitido determinar que:

- Los estudios de asociación realizados del año 2000 al 2012 apuntan principalmente a 11 genes-SNPs de estar implicados en los fenotipos relacionados con el consumo de alcohol.

- Estos 11 genes-SNPs codifican proteínas relacionados con las vías metabólicas del alcohol, con el sistema dopaminérgico, opioide, gabérgico y serotoninérgico. Como ya se ha descrito en el capítulo de Introducción de esta Tesis Doctoral, estos sistemas están estrechamente relacionados con la farmacocinética y farmacodinamia del alcohol en el organismo, por lo que es muy plausible que variaciones en los componentes de estos sistemas (receptores, enzimas,...) influyan en la respuesta bioquímica y conductual al consumo de alcohol.

Llama la atención que ninguno de los 11 genes-SNPs principales pertenece al sistema endocannabinoide, a pesar de la importante implicación de este sistema en la adicción al alcohol (ver apartado 2.2. *“El sistema endocannabinoide y alcohol”* de la Introducción). Revisando específicamente los estudios de asociación entre variantes del sistema endocannabinoide y la adicción a las drogas de abuso, se encuentra que de hecho existen pocos estudios de asociación entre SNPs de componentes del sistema endocannabinode con fenotipos relacionados con el consumo de alcohol (para una revisión, ver López-Moreno, et al., 2012). Concretamente, existe un estudio que ha determinado una asociación entre el SNP rs1049353 del gen *CNR1* y delirio por abstinencia de alcohol (Schmidt et al., 2002) y un estudio de neuroimagen que ha encontrado una asociación entre el SNP rs2023239, también del gen *CNR1*, y cambios en la actividad cerebral ante estímulos relacionados con el alcohol (Hutchison et al., 2008). Un tercer estudio apunta que la interacción

entre dos SNPs del *CNR1* está relacionada con la dependencia al alcohol (Zhang et al., 2009). Cabe destacar que ninguno de estos estudios ha sido incluido en la revisión sistemática debido a que no cumplían con los criterios de inclusión.

En base a estos resultados y conclusiones, se planteó realizar un estudio de asociación de genes candidatos pertenecientes al sistema endocannabinoide y un fenotipo de consumo de alcohol (Estudio 2 de esta Tesis Doctoral).

BIBLIOGRAFÍA DEL ESTUDIO 1

- Belfer I, Hipp H, McKnight C, Evans C, Buzas B, Bollettino A et al. (2006) Association of galanin haplotypes with alcoholism and anxiety in two ethnically distinct populations. *Molecular psychiatry* 11(3): 301-311.
- Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Jagadeeswaran P, et al. (1990) Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA* 263:2055-60.
- Bond C, LaForge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L, et al. (1998) Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:9608-13.
- Borràs E, Coutelle C, Rosell A, Fernández-Muixi F, Broch M, Crosas B, et al. (2000) Genetic polymorphism of alcohol dehydrogenase in europeans: the ADH2*2 allele decreases the risk for alcoholism and is associated with ADH3*1. *Hepatology* 31:984-9.
- Bouwknicht JA, Hijzen TH, van der Gugten J, Maes RA, Hen R, Olivier B (2001) Absence of 5-HT(1B) receptors is associated with impaired impulse control in male 5-HT(1B) knockout mice. *Biol Psychiatry* 49:557-68.
- Cao JX, Hu J, Ye XM, Xia Y, Haile CA, Kosten TR, et al. (2011) Association between the 5-HTR1B gene polymorphisms and alcohol dependence in a Han Chinese population. *Brain Res* 28: 1376:1-9.
- Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, et al. (2004) Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet* 75:807-21.
- Choi IG, Son HG, Yang BH, Kim SH, Lee JS, Chai YG, et al. (2005) Scanning of genetic effects of alcohol metabolism gene (ADH1B and ADH1C) polymorphisms on the risk of alcoholism. *Hum Mutat* 26:224-34.
- Covault J, Gelernter J, Hesselbrock V, Nellisery M, Kranzler HR (2004) Allelic and haplotypic association of GABRA2 with alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 129B:104-9.
- Crabbe JC, Wahlsten D, Dudek BC (1999) Genetics of mouse behavior: interactions with laboratory environment. *Science* 284(5420): 1670-1672.
- Dahmen N, Völpl M, Singer P, Hiemke C, Szegedi A (2005) Tyrosine hydroxylase Val-81-Met polymorphism associated with early-onset alcoholism. *Psychiatr Genet* 15(1):13-6.

- Dennis NA, Need AC, LaBar KS, Waters-Metenier S, Cirulli ET, Kragel J, et al. (2010) COMT val108/158 met genotype affects neural but not cognitive processing in healthy individuals. *Cereb Cortex* 20:672-83.
- Dickinson D, Elvevåg B (2009) Genes, cognition and brain through a COMT lens. *Neuroscience* 164:72-87.
- Dickson PA, James MR, Heath AC, Montgomery GW, Martin NG, Whitfield JB, et al. (2006) Effects of variation at the ALDH2 locus on alcohol metabolism, sensitivity, consumption, and dependence in Europeans. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 30(7):1093-1100.
- Duan J, Wainwright MS, Comeron JM, Saitou N, Sanders AR, Gelernter J, et al. (2003) Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Hum Mol Genet* 12:205-16.
- Ducci F, Goldman D (2008) Genetic approaches to addiction: genes and alcohol. *Addiction* 103:1414-28.
- Edenberg HJ (2007) The genetics of alcohol metabolism: role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. *Alcohol Res Health* 30:5-13.
- Edenberg HJ (2012) Genes contributing to the development of alcoholism: an overview. *Alcohol Res* 34:336-8.
- Edenberg HJ, Dick DM, Xuei X, Tian H, Almasy L, Bauer LO, et al. (2004) Variations in GABRA2, encoding the alpha 2 subunit of the GABA(A) receptor, are associated with alcohol dependence and with brain oscillations. *Am J Hum Genet* 74:705-14.
- Edenberg HJ, Jerome RE, Li M (1999) Polymorphism of the human alcohol dehydrogenase 4 (ADH4) promoter affects gene expression. *Pharmacogenetics* 9:25-30.
- Ehlers CL, Spence JP, Wall TL, Gilder DA, Carr LG (2004) Association of ALDH1 promoter polymorphisms with alcohol-related phenotypes in southwest California Indians. *Alcohol Clin Exp Res* 28(10):1481-6.
- Enoch MA, Waheed JF, Harris CR, Albaugh B, Goldman D (2006) Sex differences in the influence of COMT Val158Met on alcoholism and smoking in plains can Indians. *Alcohol Clin Exp Res* 30:399-406.
- Furay AR, Neumaier JF, Mullenix AT, Kaiyala KK, Sandygren NK, Hoplight BJ (2011) Overexpression of 5-HT(1B) mRNA in nucleus accumbens shell projection neurons differentially affects microarchitecture of initiation and maintenance of ethanol consumption. *Alcohol* 45:19-32.

- Goedde HW, Agarwal DP, Fritze G, Meier-Tackmann D, Singh S, Beckmann G, et al. (1992) Distribution of ADH2 and ALDH2 genotypes in different populations. *Hum Genet* 88:344-6.
- Guindalini C, Scivoletto S, Ferreira RG, Breen G, Zilberman M, Peluso MA, et al. (2005) Association of genetic variants in alcohol dehydrogenase 4 with alcohol dependence in Brazilian patients. *Am J Psychiatry* 162:1005-7.
- Haughey HM, Marshall E, Schacht JP, Louis A, Hutchison KE (2008) Marijuana withdrawal and craving: influence of the cannabinoid receptor 1 (CNR1) and fatty acid amide hydrolase (FAAH) genes. *Addiction* 103:1678-86.
- Heilig M, Goldman D, Berrettini W, O'Brien CP (2011) Pharmacogenetic approaches to the treatment of alcohol addiction. *Nat Rev Neurosci* 12:670-84.
- Hillemacher T, Heberlein A, Muschler MA, Bleich S, Frieeling H (2011) Opioid modulators for alcohol dependence. *Expert Opin Investig Drugs* 20:1073-86.
- Hirvonen M, Laakso A, Nägren K, Rinne JO, Pohjalainen T, Hietala J (2004) C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene affects striatal DRD2 availability in vivo. *Mol Psychiatry* 9(12):1060-1. Erratum in: *Mol Psychiatry* 2005 10(9):889.
- Hoenicka J, Quiñones-Lombraña A, España-Serrano L, Alvira-Botero X, Kremer L, Pérez-González R, et al. (2010) The ANKK1 gene associated with addictions is expressed in astroglial cells and upregulated by apomorphine. *Biol Psychiatry* 67:3-11.
- Honea R, Verchinski BA, Pezawas L, Kolachana BS, Callicott JH, Mattay VS, et al. (2009) Impact of interacting functional variants in COMT on regional gray matter volume in human brain. *Neuroimage* 45:44-51.
- Hu J, Henry S, Gallezot JD, Ropchan J, Neumaier JF, Potenza MN, et al. (2010) Serotonin 1B receptor imaging in alcohol dependence. *Biol Psychiatry* 67:800-3.
- Hutchison, K. E., Haughey, H., Niculescu, M., Schacht, J., Kaiser, A., Stitzel, J, et al. (2008) The incentive salience of alcohol: translating the effects of genetic variant in CNR1. *Archives of general psychiatry* 65(7):841-850.
- Ittiwut C, Yang BZ, Kranzler HR, Anton RF, Hirunsatit R, Weiss RD, et al. (2012). GABRG1 and GABRA2 variation associated with alcohol dependence in African Americans. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 36(4): 588-593.
- Yang BZ, Kranzler HR, Zhao H, Gruen JR, Luo X, Gelernter J (2007) Association of haplotypic variants in DRD2, ANKK1, TTC12 and NCAM1 to alcohol dependence in independent case-control and family samples. *Human molecular genetics* 16(23): 2844-2853.

- Jönsson EG, Nöthen MM, Grünhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, et al. (1999) Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 4:290-6.
- Kim SA, Kim JW, Song JY, Park S, Lee HJ, Chung JH (2004) Association of polymorphisms in nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit gene (CHRNA4), mu-opioid receptor gene (OPRM1), and ethanol-metabolizing enzyme genes with alcoholism in Korean patients. *Alcohol* 34(2-3):115-20.
- Kimura M, Miyakawa T, Matsushita S, So M, Higuchi S (2011) Gender differences in the effects of ADH1B and ALDH2 polymorphisms on alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 35(11):1923-7.
- Koller G, Zill P, Rujescu D, Ridinger M, Pogarell O, Fehr C et al. (2012). Possible association between OPRM1 genetic variance at the 118 locus and alcohol dependence in a large treatment sample: relationship to alcohol dependence symptoms. *Alcohol Clin Exp Res* 36(7):1230-6.
- Kraschewski A, Reese J, Anghelescu I, Winterer G, Schmidt LG, Gallinat J, et al (2009). Association of the dopamine D2 receptor gene with alcohol dependence: haplotypes and subgroups of alcoholics as key factors for understanding receptor function. *Pharmacogenet Genomics* 19(7):513-27.
- Kroslak T, Laforge KS, Gianotti RJ, Ho A, Nielsen DA, Kreek MJ (2007) The single nucleotide polymorphism A118G alters functional properties of the human mu opioid receptor. *J Neurochem* 103:77-87.
- Kubota T, Nakajima-Taniguchi C, Fukuda T, Funamoto M, Maeda M, Tange E, et al. (2006) CYP2A6 polymorphisms are associated with nicotine dependence and influence withdrawal symptoms in smoking cessation. *Pharmacogenomics J* 6(2):115-9.
- Laakso A, Pohjalainen T, Bergman J, Kajander J, Haaparanta M, Solin O et al. (2005) The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene is associated with increased activity of striatal L-amino acid decarboxylase in healthy subjects. *Pharmacogenet Genomics* 15:387-91.
- Landgren S, Jerlhag E, Zetterberg H, Gonzalez-Quintela A, Campos J, Olofsson U, et al. (2008) Association of pro-ghrelin and GHS-R1A gene polymorphisms and haplotypes with heavy alcohol use and body mass. *Alcohol Clin Exp Res* 32(12):2054-61.
- Latella MC, Di Castelnuovo A, de Lorgegil M, Arnout J, Cappuccio FP, Krogh V, et al. (2012) Further clarification of the contribution of the ADH1C gene to vulnerability of alcoholism and selected liver diseases. *Hum Genet* 131:1361-74.

- Lappalainen J, Krupitsky E, Kranzler HR, Luo X, Remizov M, Pchelina S, et al. (2007) Mutation screen of the GAD2 gene and association study of alcoholism in three populations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B(2):183-92.
- Lappalainen J, Krupitsky E, Remizov M, Pchelina S, Taraskina A, Zvartau E, et al. (2005) Association between alcoholism and gamma-amino butyric acid alpha2 receptor subtype in a Russian population. *Alcohol Clin Exp Res* 29(4):493-8.
- Li MJ, Wang P, Liu X, Lim EL, Wang Z, Yeager M, et al. (2012) GWASdb: a database for human genetic variants identified by genome-wide association studies. *Nucleic Acids Res* 40(Database issue):D1047-54.
- Li D, Zhao H, Gelernter J (2011) Strong association of the alcohol dehydrogenase 1B gene (ADH1B) with alcohol dependence and alcohol-induced medical diseases. *Biol Psychiatry* 70:504-12.
- Lin Z, Walther D, Yu XY, Li S, Drgon T, Uhl GR (2005) SLC18A2 promoter haplotypes and identification of a novel protective factor against alcoholism. *Human molecular genetics* 14(10):1393-1404.
- Loh EW, Higuchi S, Matsushita S, Murray R, Chen CK, Ball D (2000) Association analysis of the GABAA receptor subunit genes cluster on 5q33-34 and alcohol dependence in a Japanese population. *Molecular psychiatry* 5(3): 301-7.
- López-Moreno JA, Echeverry-Alzate V, Bühler KM (2012) The genetic basis of the endocannabinoid system and drug addiction in humans. *Journal of Psychopharmacology* 26(1): 133-143.
- Luo X, Kranzler HR, Zuo L, Yang BZ, Lappalainen J, Gelernter J (2005). ADH4 gene variation is associated with alcohol and drug dependence: results from family controlled and population-structured association studies. *Pharmacogenet Genomics* 15:755-68.
- Luo X, Kranzler HR, Zuo L, Lappalainen J, Yang BZ, Gelernter J (2006) ADH4 gene variation is associated with alcohol dependence and drug dependence in European Americans: results from HWD tests and case-control association studies. *Neuropsychopharmacology* 31:1085-95.
- Macgregor S, Lind PA, Bucholz KK, Hansell NK, Madden PA, Richter MM, et al. (2009) Associations of ADH and ALDH2 gene variation with self report alcohol reactions, consumption and dependence: an integrated analysis. *Hum Mol Genet* 18:580-93.
- Marcos M, Pastor I, de la Calle C, Barrio-Real L, Laso FJ, González-Sarmiento R (2012) Cannabinoid receptor 1 gene is associated with alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 36(2): 267-271.

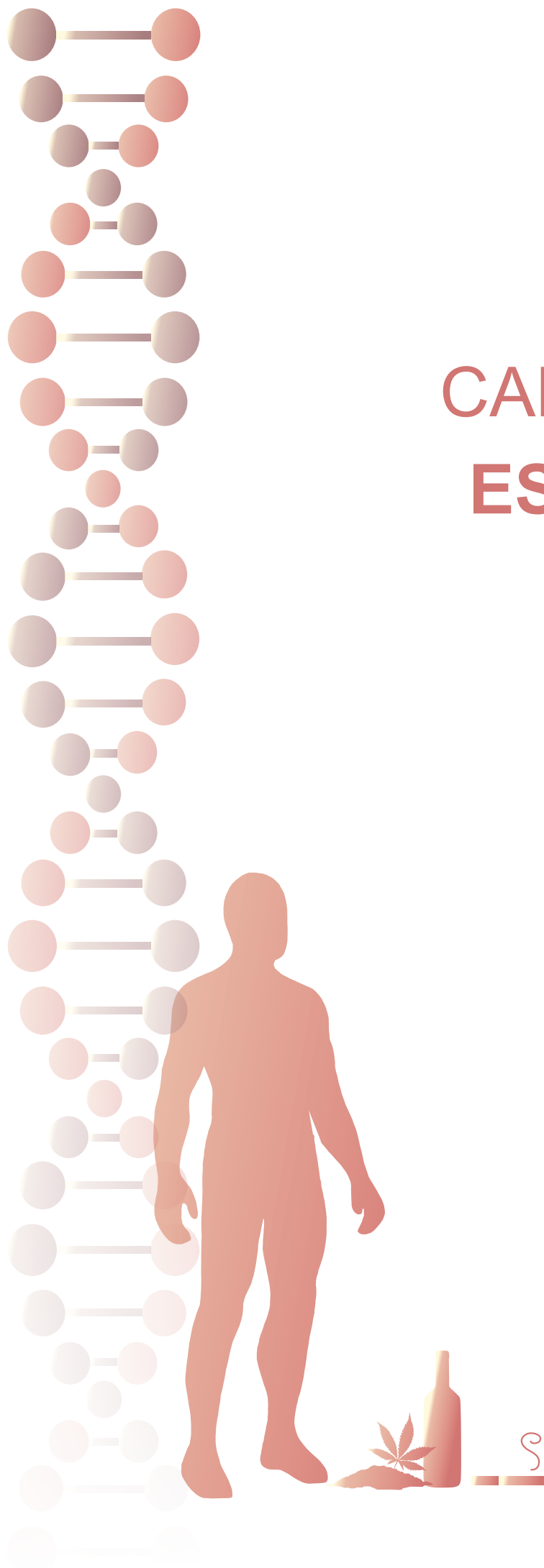
- Matsumoto M, Weickert CS, Akil M, Lipska BK, Hyde TM, Herman MM (2003) Catechol O-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: evidence for a role in cortical neuronal function. *Neuroscience* 116:127-37.
- Matsushita S, Kimura M, Miyakawa T, Yoshino A, Murayama M, Masaki T, et al. (2004). Association study of brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism and alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 28(11):1609-12.
- Miguel-Hidalgo JJ (2009) The Role of Glial Cells in Drug Abuse. *Curr Drug Abuse Rev* 2:76-82.
- Mizoi Y, Yamamoto K, Ueno Y, Fukunaga T, Harada S (1994) Involvement of genetic polymorphism of alcohol and aldehyde dehydrogenases in individual variation of alcohol metabolism. *Alcohol Alcohol* 29:707-10.
- Montano Loza AJ, Ramirez Iglesias MT, Perez Diaz I, Cruz Castellanos S, Garcia Andrade C, Medina Mora ME et al. (2006) Association of alcohol-metabolizing genes with alcoholism in a Mexican Indian (Otomi) population. *Alcohol* 39(2): 73-79.
- Moore S, Montane-Jaime K, Shafe S, Joseph R, Crooks H, Carr LG, Ehlers CL (2007) Association of ALDH1 promoter polymorphisms with alcohol-related phenotypes in Trinidad and Tobago. *J Stud Alcohol Drugs* 68(2):192-6.
- Morgan CJ, Badawy AA (2001) Alcohol-induced euphoria: exclusion of serotonin. *Alcohol Alcohol* 36:22-5.
- Mottagui-Tabar S, Prince JA, Wahlestedt C, Zhu G, Goldman D, Heilig M (2005) A novel single nucleotide polymorphism of the neuropeptide Y (NPY) gene associated with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 29(5):702-7.
- Neumark YD, Friedlander Y, Durst R, Leitersdorf E, Jaffe D, Ramchandani VA, et al. (2004) Alcohol dehydrogenase polymorphisms influence alcohol-elimination rates in a male Jewish population. *Alcohol Clin Exp Res* 28:10-4.
- Neville MJ, Johnstone EC, Walton RT (2004) Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Hum Mutat* 23:540-5.
- Noble EP (2003) D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 116B:103-25.
- Noble EP, Blum K, Ritchie T, Montgomery A, Sheridan PJ (1991) Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 48:648-54.

- Oertel BG, Kettner M, Scholich K, Renné C, Roskam B, Geisslinger G, et al. (2009) A common human micro-opioid receptor genetic variant diminishes the receptor signaling efficacy in brain regions processing the sensory information of pain. *J Biol Chem* 284:6530-5.
- Oota H, Pakstis AJ, Bonne-Tamir B, Goldman D, Grigorenko E, Kajuna SL, et al. (2004) The evolution and population genetics of the ALDH2 locus: random genetic drift, selection, and low levels of recombination. *Ann Hum Genet* 68(Pt2):93-109.
- Oroszi G, Enoch MA, Chun J, Virkkunen M, Goldman D (2005) Thr105Ile, a functional polymorphism of histamine N-methyltransferase, is associated with alcoholism in two independent populations. *Alcohol Clin Exp Res* 29(3):303-9.
- Oslin DW, Berrettini W, Kranzler HR, Pettinati H, Gelernter J, Volpicelli JR, et al. (2003) A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology* 28:1546-52.
- Osier MV, Pakstis AJ, Goldman D, Edenberg HJ, Kidd JR, Kidd KK (2002) A proline-threonine substitution in codon 351 of ADH1C is common in Native Americans. *Alcohol Clin Exp Res* 26:1759-63.
- Osier M, Pakstis AJ, Kidd JR, Lee JF, Yin SJ, Ko HC, et al. (1999) Linkage disequilibrium at the ADH2 and ADH3 loci and risk of alcoholism. *Am J Hum Genet* 64:1147-57.
- Park CS, Park SY, Lee CS, Sohn JW, Hahn GH, Kim BJ (2006) Association between alcoholism and the genetic polymorphisms of the GABAA receptor genes on chromosome 5q33-34 in Korean population. *Journal of Korean medical science* 21(3): 533-538.
- Pastor IJ, Laso FJ, Avila JJ, Rodríguez RE, González-Sarmiento R (2000) Polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with alcoholism in Spanish men. *Alcohol Clin Exp Res* 24(10):1479-82.
- Peng GS, Yin SJ (2009) Effect of the allelic variants of aldehyde dehydrogenase ALDH2*2 and alcohol dehydrogenase ADH1B*2 on blood acetaldehyde concentrations. *Hum Genomics* 3:121-7.
- Pohjalainen T, Rinne JO, Någren K, Lehtikainen P, Anttila K, Syvälahti EK, et al. (1998) The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 3:256-60.
- Ponce G, Pérez-González R, Aragüés M, Palomo T, Rodríguez-Jiménez R, Jiménez-Arriero MA, et al. (2009) The ANKK1 kinase gene and psychiatric disorders. *Neurotox Res* 16:50-9.
- Preuss UW, Ridinger M, Rujescu D, Samochowiec J, Fehr C, Wurst FM, et al. (2011) Association of ADH4 genetic variants with alcohol dependence risk and related phenotypes: results from a larger multicenter association study. *Addict Biol* 16:323-33.

- Quertemont E (2004) Genetic polymorphism in ethanol metabolism: acetaldehyde contribution to alcohol abuse and alcoholism. *Mol Psychiatry* 9:570-81.
- Ray LA, Hutchison KE (2004) A polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) and sensitivity to the effects of alcohol in humans. *Alcohol Clin Exp Res* 28:1789-95.
- Ray LA, Hutchison KE (2007) Effects of naltrexone on alcohol sensitivity and genetic moderators of medication response: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 64:1069-77.
- Reimers MA, Riley BP, Kalsi G, Kertes DA, Kendler KS (2012) Pathway based analysis of genotypes in relation to alcohol dependence. *The pharmacogenomics journal* 12(4): 342-348.
- Rivera-Meza M, Quintanilla ME, Tampier L, Mura CV, Sapag A, Israel Y (2010) Mechanism of protection against alcoholism by an alcohol dehydrogenase polymorphism: development of an animal model. *FASEB J* 24:266-74.
- Rommelspacher H, Smolka M, Schmidt LG, Samochowiec J, Hoehe MR (2001) Genetic analysis of the μ -opioid receptor in alcohol-dependent individuals. *Alcohol* 24(2): 129-135.
- Saudou F, Amara DA, Dierich A, LeMeur M, Ramboz S, Segu L, et al. (1994) Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT1B receptor. *Science* 265:1875-8.
- Schmidt LG, Samochowiec J, Finckh U, Fiszer-Piosik E, Horodnicki J, Wendel B, et al. (2002) Association of a CB1 Cannabinoid Receptor Gene (*CNR1*) polymorphism with severe alcohol dependence. *Drug and alcohol dependence* 65(3): 221-224.
- Serý O, Didden W, Mikes V, Pitelová R, Znojil V, Zvolský P (2006) The association between high-activity COMT allele and alcoholism. *Neuro Endocrinol Lett* 27:231-5.
- Shabalina SA, Zaykin DV, Gris P, Ogurtsov AY, Gauthier J, Shibata K, et al. (2009) Expansion of the human mu-opioid receptor gene architecture: novel functional variants. *Hum Mol Genet* 18:1037-51.
- Sun HF, Chang YT, Fann CS, Chang CJ, Chen YH, Hsu YP, et al. (2002) Association study of novel human serotonin 5-HT(1B) polymorphisms with alcohol dependence in Taiwanese Han. *Biol Psychiatry* 51:896-901.
- Tenhunen J, Salminen M, Jalanko A, Ukkonen S, Ulmanen I (1993) Structure of the rat catechol-O-methyltransferase gene: separate promoters are used to produce mRNAs for soluble and membrane-bound forms of the enzyme. *DNA Cell Biol* 12 :253-63.

- Thomasson HR, Crabb DW, Edenberg HJ, Li TK, Hwu HG, Chen CC, et al. (1994) Low frequency of the ADH2* 2 allele among Atayal natives of Taiwan with alcohol use disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 18(3): 640-643.
- Thompson J, Thomas N, Singleton A, Piggott M, Lloyd S, Perry EK, et al. (1997) D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics* 7:479-84.
- Tiihonen J, Hallikainen T, Lachman H, Saito T, Volavka J, Kauhanen J, et al. (1999). Association between the functional variant of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and type 1 alcoholism. *Mol Psychiatry* 4:286-9.
- Trigo JM, Martín-García E, Berrendero F, Robledo P, Maldonado R (2010) The endogenous opioid system: a common substrate in drug addiction. *Drug Alcohol Depend* 108:183-94.
- Voisey J, Swagell CD, Hughes IP, Lawford BR, Young RM, Morris CP (2011) A novel SNP in COMT is associated with alcohol dependence but not opiate or nicotine dependence: a case control study. *Behav Brain Funct* 7:51.
- Wei YM, Du YL, Nie YQ, Li YY, Wan YJ (2012) Nur-related receptor 1 gene polymorphisms and alcohol dependence in Mexican Americans. *World journal of gastroenterology* 18(37): 5276.
- Wilhelm J, von Ahsen N, Hillemacher T, Bayerlein K, Frieling H, Kornhuber J, et al. (2007) Apolipoprotein E gene polymorphism and previous alcohol withdrawal seizures. *Journal of psychiatric research* 41(10): 871-875.
- Yang BZ, Kranzler HR, Zhao H, Gruen JR, Luo X, Gelernter J (2007) Association of haplotypic variants in DRD2, ANKK1, TTC12 and NCAM1 to alcohol dependence in independent case-control and family samples. *Human molecular genetics* 16(23): 2844-2853.
- Yoshida A, Rzhetsky A, Hsu LC, Chang C (1998) Human aldehyde dehydrogenase gene family. *Eur J Biochem* 251:549-57.
- Zhang Y, Bertolino A, Fazio L, Blasi G, Rampino A, Romano R et al. (2007) Polymorphisms in human dopamine D2 receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:20552-7.
- Zuo L, Kranzler HR, Luo X, Covault J, Gelernter J (2007) CNR1 Variation Modulates Risk for Drug and Alcohol Dependence. *Biological psychiatry* 62(6): 616-626.

CAPÍTULO 3. ESTUDIO 2



1. OBJETIVOS

En base a los resultados obtenidos en el Estudio 1, se decidió explorar la asociación entre SNPs de genes del sistema endocannabinoide y el consumo de riesgo de alcohol, nicotina y cannabis, en una población de personas jóvenes adultos. A su vez, se decidió incluir un posible biomarcador, la valoración afectiva de imágenes, y estudiar su relación tanto con los SNPs como con el consumo de riesgo de las drogas de abuso.

Así, los objetivos específicos del estudio 2 fueron los siguientes:

1. Determinar si existe una asociación entre SNPs del gen *CNR1* (rs806368, rs1049353, rs6454674) y del *FAAH* (rs324420-C3854A y rs12075550) y el consumo de alcohol, tabaco y/o cannabis
2. Estudiar la asociación entre el nivel de consumo de alcohol, tabaco y/o cannabis y la valoración afectiva de imágenes relacionadas con estas drogas.
3. Explorar la asociación entre los SNPs y la valoración afectiva de imágenes de alcohol, tabaco y/o cannabis.

2. HIPÓTESIS

- H1.** Los 5 SNPs explorados mostrarán diferentes grados de asociación con el consumo de drogas de abuso.
- H2.** La valoración afectiva de imágenes relacionadas con drogas de abuso será más positiva cuanto mayor sea el consumo.
- H3.** Aquellos SNPs que muestren una asociación significativa con el consumo de drogas de abuso, también mostrarán una relación con la valoración afectiva de imágenes.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño

El presente estudio sigue un diseño de asociación de genes candidatos del consumo de riesgo de drogas de abuso en una muestra transversal de jóvenes españoles.

3.2. Participantes

Para el estudio de screening inicial con los 5 SNPs se reclutaron 91 estudiantes voluntarios de la Universidad Complutense de Madrid. A continuación, de acuerdo con los resultados obtenidos (ver subapartado 4.3 en el apartado *Resultados*) se calculó el tamaño de la muestra necesario para el estudio de asociación genético con el SNP C385A mediante la prueba estadística Chi-cuadrado utilizando el programa G3Power (v. 3.1.5, Alemania; (Faul et al., 2007, 2009). El tamaño muestral estimado, dado un tamaño del efecto mediano (0.30), $\alpha=0.05$, potencia 0.095 y $df=2$, fue de 172 individuos. En consecuencia, 185 individuos fueron reclutados finalmente para este estudio (varones $n=54$). Todos los participantes fueron estudiantes voluntarios de la Universidad Complutense de Madrid, de una media de edad de 21.28 años (DT 4.33) y de raza caucásica (información obtenida con autoinformes).

De todos los 185 participantes se obtuvieron los datos relativos a su consumo de alcohol y a la valoración afectiva de imágenes. Sin embargo, solamente 177 individuos fueron genotipados exitosamente debido a determinadas limitaciones metodológicas (ver apartado 3.6. “*Genotipado*” de este Estudio 2).

Finalmente, se reclutaron otros 83 individuos adicionales (19 varones y 64 mujeres) para realizar un estudio de replicación de los resultados de asociación obtenidos en la muestra final de 177 participantes. Estos participantes eran igualmente estudiantes de la Universidad Complutense de Madrid, de una edad media de 23 años y de raza caucásica (información obtenida con autoinformes).

En la figura 15 se ilustra el proceso de selección ambas muestras utilizadas en este estudio.

3.2.1 Criterios de exclusión

- 1.- Antecedentes familiares de inmigración desde grupos étnicos diferentes al caucásico en alguna generación conocida.
- 2.- Dificultad perceptiva, cognitiva o motora para la realización de alguna de las pruebas.
- 3.- Edad mayor de 30 años

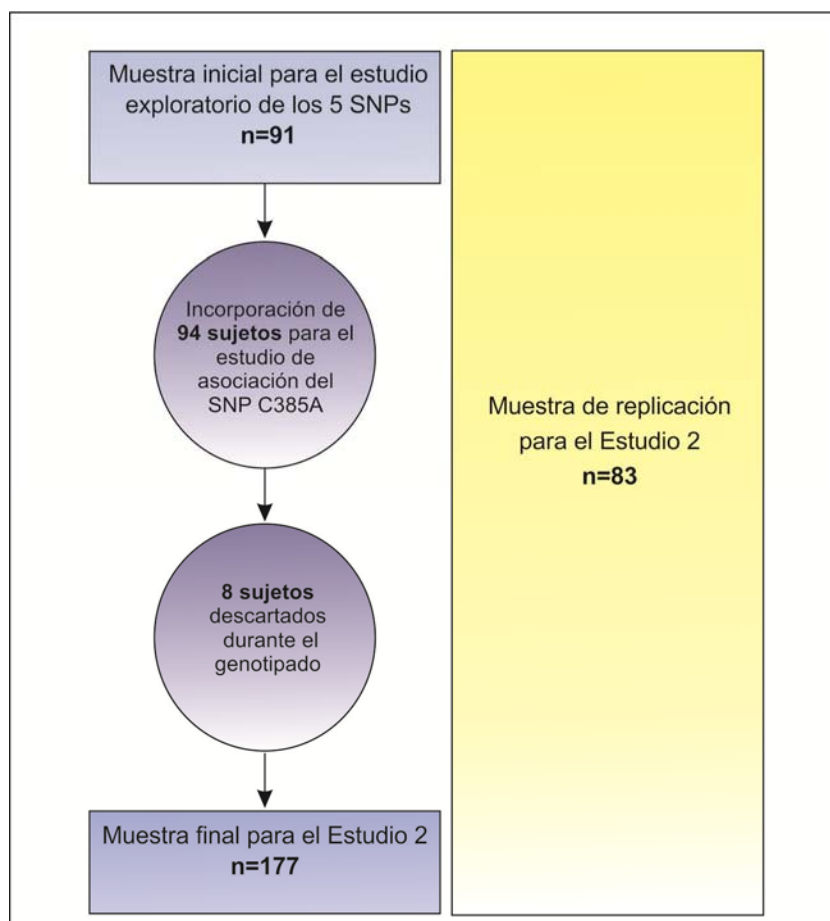


Figura 15. Proceso de selección de los participantes para el Estudio 2

3.3. Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de la Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid. Antes de iniciar la sesión de experimentación, cada participante firmó dos consentimientos informados, uno para la prueba de valoración de imágenes y el cuestionario de consumo de alcohol, y otro para el estudio genético (Anexo 1 y 2).

3.4. Aparatos y estímulos

El estudio fue llevado a cabo en la Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid. Todo el procedimiento – prueba de valoración de imágenes, cuestionario de consumo de drogas y la toma de muestra de ADN – se llevó a cabo en una cabina de 3.18 y 2.20 m parcialmente insonorizada e iluminada con luz tenue.

3.4.1 Prueba de valoración de imágenes

Para la prueba de valoración afectiva de imágenes se utilizó un ordenador personal y un ratón de ordenador mediante el cual los participantes emitieron sus respuestas. El software utilizado fue desarrollado por el Dr. Evelio Huertas en colaboración con el Servicio Técnico de la Facultad de Psicología. La pantalla del ordenador en la que se presentaron las imágenes era de 15 pulgadas (1024 x 768 píxeles) y estaba situado aproximadamente a 70 cm de distancia del participante. Las imágenes se presentaron sobre un fondo gris-claro y tenían un tamaño de 400 píxeles de ancho y entre 300 y 533 de alto, dependiendo de su orientación (horizontal o vertical). Junto y debajo de cada imagen apareció una escala visual análoga (EVA) que consistía en una barra horizontal de 560 x 15 píxeles de color gris-oscuro que en su extremo izquierdo y derecho presentaba las palabras “MUY DESAGRADABLE” y MUY AGRADABLE”, respectivamente. A cada participante se le mostraron un total de 40 fotografías: 15 imágenes de drogas de abuso (5 relacionadas con alcohol, 5 relacionadas con nicotina y 5 relacionadas con cannabis), 5 imágenes neutras y 20 imágenes distractoras consistentes en imágenes relacionadas con comida. Las imágenes relacionadas con drogas de abuso fueron hechas por el grupo de investigación del Dr. Jose Antonio López Moreno, las imágenes neutras fueron extraídas del Sistema Internacional de Imágenes Afectivas (*International Affective Picture System*, IAPS) y las imágenes distractoras fueron imágenes libres de licencia sacadas de internet. En la Figura 16 se muestran tres ejemplos de de cada categoría de imágenes.

3.4.2 Cuestionario de consumo de drogas

En los cuestionarios de consumo de drogas, se solicitó a cada participante que indicara el número de cigarros, porros, cervezas, vinos y bebidas destiladas que consumía en días laborables y fines de semana y la edad del primer consumo de cada droga. En el Anexo 3 se encuentra una copia del cuestionario de consumo de drogas utilizado en este estudio.



Figure 16. Ejemplos de imágenes utilizadas para la tarea de valoración afectiva

3.4.3 Toma de muestras de saliva

El ADN para el genotipado de los SNPs se obtuvo de cada participante a partir de muestras de saliva. Estas muestras de saliva se recogieron utilizando el Kit de auto-recolección de ADN de Oragen (DNA Self-Collection Kit, DNA Genotek, Ottawa, Ontario, Canada).

3.5. Procedimiento

Cuando el participante llegaba a su sesión individual, se le pedía que leyera y, si estaba de acuerdo, rellenara y firmara el consentimiento informado para la valoración de imágenes afectivas y el cuestionario de consumo de drogas de abuso. Después se sentó al participante enfrente de la pantalla del ordenador y se le dieron las instrucciones para comenzar con la tarea de valoración de imágenes afectivas. Así, se le dijo al participante que a continuación aparecerían una serie de imágenes en la pantalla del ordenador y que su tarea consistiría en evaluar cada una de estas imágenes en una escala desde “MUY DESAGRADABLE” a “MUY AGRADABLE”. Para hacer esta evaluación, el participante debería pinchar con el cursor del ratón en el punto de la barra horizontal que mejor se ajuste a la sensación que le causaba la imagen, basándose siempre en la primera impresión. Las imágenes se presentaron en orden aleatorio para cada participante con la única restricción de que nunca podrían presentarse dos imágenes de la misma categoría de forma consecutiva.

Cada ensayo comenzaba con la presentación de un punto de fijación durante 500 ms. A continuación, aparecía la imagen y la barra horizontal de la escala de evaluación de imágenes que permanecían en la pantalla hasta que el participante respondía o hasta que habían transcurrido 5000 ms sin que el participante emitiera ninguna respuesta. El intervalo entre ensayos oscilaba entre 2000 y 3000 ms. Tras cada ensayo, el programa almacenaba de forma automática el orden de presentación, el código de la imagen presentada y el punto de la barra pinchado transformado en una escala de 0 a 100.

Tras completar la prueba de evaluación de imágenes, los participantes rellenaron el cuestionario de consumo de drogas.

Finalmente, el participante leyó, rellenó y firmó el consentimiento informado para el estudio genético. Para tomar la muestra de saliva, se le entregó al participante un kit de recolección de saliva, se le instruyó en su uso correcto (según las instrucciones del fabricante) y se le dejó solo en la cabina durante unos 5 min para dar la muestra. Tras recibir la muestra de cada participante, se le asignó un código el cual se utilizó desde entonces en adelante para el resto del análisis.

Cabe destacar que los 83 participantes incluidos en la muestra de replicación, no realizaron las pruebas de valoración afectiva de imágenes y la aplicación de los cuestionarios de consumo de drogas de abuso y la toma de muestra de saliva se llevó a cabo de forma colectiva en un aula de la Universidad Complutense de Madrid, en el mismo día y a la misma hora.

3.6. Genotipado

El análisis genético se llevó a cabo en el Laboratorio de Psicobiología de la Universidad Complutense de Madrid.

De las muestras de saliva obtenidas, se tomaron alícuotas de 500 µL de los cuales se purificó el ADN genómico utilizando el protocolo de precipitación mediante alcohol (tal como se detalla en el protocolo proporcionado por el fabricante). El ADN purificado se disolvió en 100 µL de tampón TE (EDTA 1mM, pH 8; Tris-HCl 10mM, pH8) y se almacenó a -20°C.

El genotipado de la muestra inicial de 91 participantes se realizó mediante secuenciación directa por la empresa MacroGen (Seul, Korea). Los oligonucleótidos para la amplificación de los SNPs se diseñaron con el programa Primer3. Se amplificaron dos zonas adyacentes a los SNPs de interés con una extensión de 60-70 pares de bases. Estos oligonucleótidos fueron sintetizados y adquiridos a la empresa Sigma-Genosys (Oakville, Ontario, Canada). En la tabla 6 se muestran las características de estos oligonucleótidos.

Table 6. Detalles acerca de las secuencias de los oligonucleótidos usados para el genotipado por secuenciación directa

Sistema	Tipo	Gen	Nobre	RefSNP	Dirección	Secuencia (5'-3')
Cannabinoide	Receptor	CNR1	Receptor cannabinoide 1	rs806368	Izquierda	CAGTCAATTACATGAAGATAGCTTTT
					Derecha	AGATGTTTGAGCAGTGGCCTA
	Receptor	CNR1	Receptor cannabinoide 1	rs1049353	Izquierda	CAACACGCAACAATGCAG
					Derecha	GGCAGACGTGTCTGTGGAC
	Receptor	CNR1	Receptor cannabinoide 1	rs6454674	Izquierda	AGATCAATTCAGACTTCTCCAAAA
					Derecha	TGAAAGATTGGTTATAGCTTCTTGA
	Enzima	FAAH	Amida hidrolasa de ácidos grasos	rs324420	Izquierda	AAGGGACCAACTGTGTGACC
					Derecha	TGTAGGTGAAGCACTCCTTGAG
Vinculado a	FAAH	FAAH	Amida hidrolasa de ácidos grasos	rs12075550	Izquierda	TGAAGAAGCCTGGACCAATC
					Derecha	TGGGGTCACTCATGCTGTT

De acuerdo con los resultados obtenidos (ver apartado 4.1. “Análisis de asociación ente el consumo de drogas de abuso y SNPs de los genes CNR1 y FAAH” de la sección de Resultados de este Estudio 2) se restringió el análisis al SNP C3854A (rs324420), incrementando la muestra a un total de 185 individuos (es decir, añadiendo 94 individuos). El genotipado del SNP C385A se realizó utilizando ensayos TaqMan para genotipaje de SNPs, utilizando un ensayo TaqMan prediseñados y validado para humanos (Identificación del ensayo (Assay ID): C_1897306_10) de la empresa Applied Biosystems (Foster City, Ca 94404, USA). Los ensayos se realizaron utilizando el sistema de PCR en tiempo real con el LightCycler 480-II® (Roche) mediante el método de punto final (*EndPoint Genotyping*). Las mediciones de fluorescencia tras la amplificación se analizaron mediante el programa “LightCycler 480-II® Endpoint genotyping versión 1.5”. En la figura 17 se muestra el resultado de fluorescencia del C385A de los 94 participantes añadidos. Para asegurar la

validez del genotipado del C385A se replicaron cuatro sujetos por genotipo mediante secuenciación directa por MacroGen. Dichas replicas fueron consistentes en ambos métodos de genotipado.

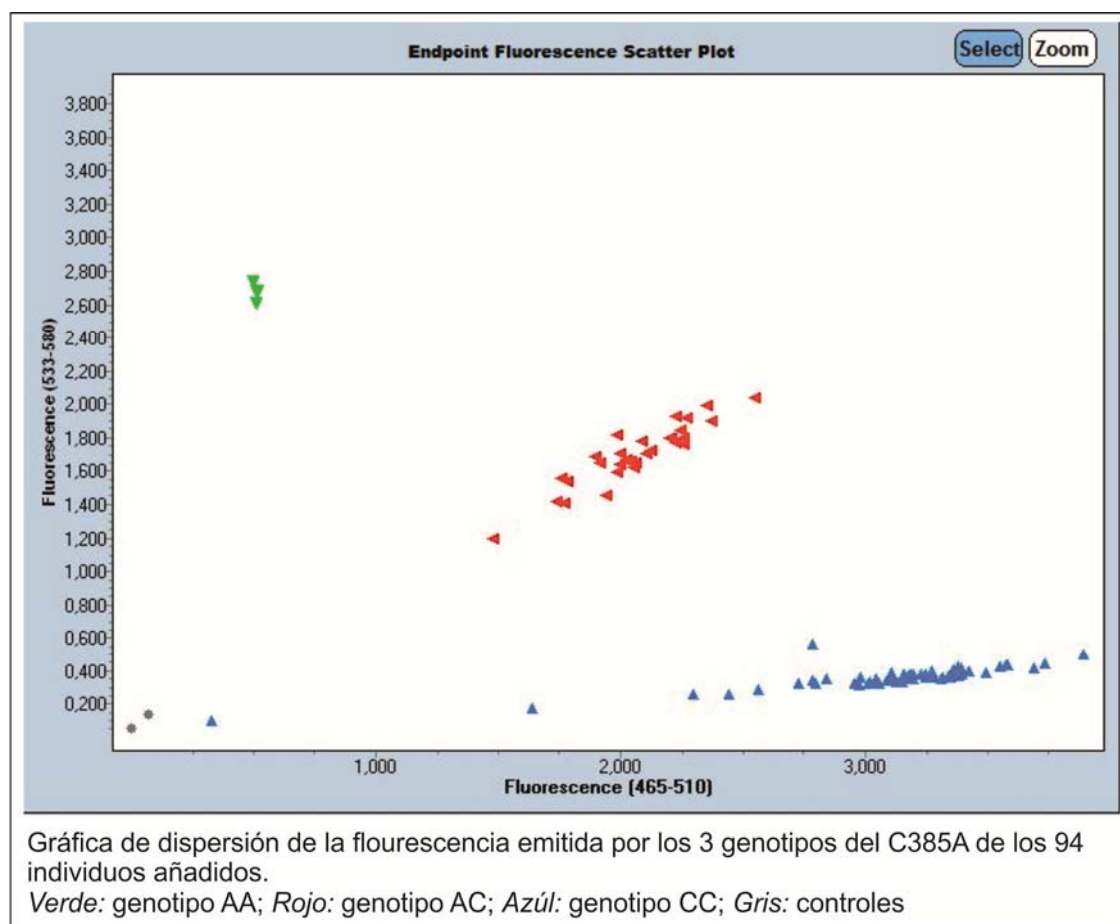


Figura 17. Genotipado del SNP C385A

El ADN de 7 sujetos no pudieron ser genotipados con éxito, bien porque las muestras estaban degradadas o bien porque no fueron recogidas correctamente. Una muestra no pudo ser genotipada repetidamente para el SNP C385A.

3.7. Análisis de datos

3.7.1. Análisis de datos del screening inicial para los cinco SNPs

Para analizar la primera hipótesis – que los 5 SNPs mostrarían diferentes grados de asociación con el consumo de drogas– se realizó un análisis prueba Chi-cuadrado de Pearson y test de comparaciones múltiples de Bonferroni.

3.7.2. Análisis de datos para el SNP C385A

Tras seleccionar el SNP C385A del gen *FAAH* para los siguientes análisis e incrementar la muestra a 185 participantes, se realizó un segundo análisis descriptivo y exploratorio para describir los datos de consumo y la distribución genotípica y alélica del SNP. A continuación se calculó el equilibrio de Hardy-Weinberg mediante la prueba Chi-cuadrado. El análisis de la asociación entre los genotipos del *FAAH* y el consumo de alcohol, tabaco y cannabis se realizó sobre los datos categorizados (ver más adelante) utilizando el test Chi-cuadrado de Pearson y la corrección Bonferroni para comparaciones múltiples.

Para la segunda hipótesis – que la valoración afectiva de imágenes de drogas de abuso sería más positiva cuanto mayor sea el consumo de estas drogas de abuso – se llevó a cabo un análisis de ANOVA de dos factores sobre los datos categorizados: categoría de imágenes (drogas – alcohol, tabaco, cannabis –, neutras y distractoras) X consumo de alcohol (ligero, moderado, riesgo); seguido la prueba post-hoc de Tukey. Para explorar todas las asociaciones entre el consumo de drogas de abuso y la valoración afectiva de imágenes se calculó una matriz de correlaciones utilizando el análisis de correlación de Pearson.

Para la tercera hipótesis - que aquellos SNPs que muestren una asociación significativa con el consumo de drogas de abuso, también mostraría una relación con la valoración afectiva de imágenes- se llevó a cabo una prueba de ANOVA de dos factores: categoría de imágenes (drogas – alcohol, tabaco, cannabis –, neutras y distractoras) X consumo de alcohol (ligero, moderado, riesgo) X genotipo del C385A (CC, AC, AA).

3.7.2.1. Categorización de datos de la prueba de valoración afectiva de imágenes

Para cada participante se calculó el promedio de la puntuación otorgada a cada una de las 5 imágenes correspondientes a cada droga (alcohol, tabaco y cannabis) para obtener así el valor afectivo.

3.7.2.2. Categorización de datos del cuestionario de consumo de drogas de abuso

Dado que las etapas iniciales de la adicción a las drogas ocurren durante los fines de semana, tal como la habituación o primeras experiencias de abuso (Beets et al., 2009; Knutsche y Labhart, 2012; Maggs et al., 2011; Mäkelä et al., 2005; Santamariña-Rubio et al., 2009), en este estudio únicamente se incluyeron los datos de consumo de alcohol y tabaco reportados durante el fin de semana. Los datos del consumo de cannabis corresponden al consumo reportado durante el mes anterior, en lugar del fin de semana, debido a su bajo consumo dentro de nuestra muestra.

El consumo de alcohol fue categorizado en 3 niveles: ligero (<30g de alcohol puro), moderado (31- 95g de alcohol puro) y de riesgo (≥ 96 g de alcohol puro). Se adoptó esta clasificación

en base a las Directrices Internacionales para el consumo de bajo riesgo (*International Low Risk Drinking Guidelines*, International Center for Alcohol Policies, 2003), la revisión realizada por Dawson (2011) y el metaanálisis de Corrao y cols. (2004) según las cuales el consumo de bajo riesgo se estima alrededor de 30g de alcohol puro, mientras que el consumo de riesgo está asociado a una ingesta de 89-100g de alcohol puro. De acuerdo a las definiciones oficiales del Gobierno de España (y también en otros países Europeos como Irlanda, Austria y Países Bajos), una bebida estándar equivale a 10g de alcohol puro (International Center for Alcohol Policies, 2003). Basado en las publicaciones del Instituto Nacional sobre Abuso de Alcohol y Alcoholismo (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIAAA, 2004), para contrarrestar efectos causados por diferencias en la farmacocinética entre sexos, se incrementó sistemáticamente el consumo reportado por mujeres en un 20%. Las figuras 18 y 19 muestran la categorización del consumo de alcohol en sus tres niveles (Ligero, Moderado y Riesgo) en la muestra original y en la muestra de replicación, respetivamente.

El consumo de tabaco fue categorizado en tres niveles de acuerdo con los trabajos de Schane y cols. (2010): no-fumadores (0 cigarrillos), fumador ligero (<15 cigarrillos) y fumadores de riesgo (\geq 15 cigarrillos). El consumo de cannabis durante el último mes se categorizó únicamente en dos niveles, no consumo y consumo, debido al número relativamente bajo de participantes que informaron haber consumido cannabis.

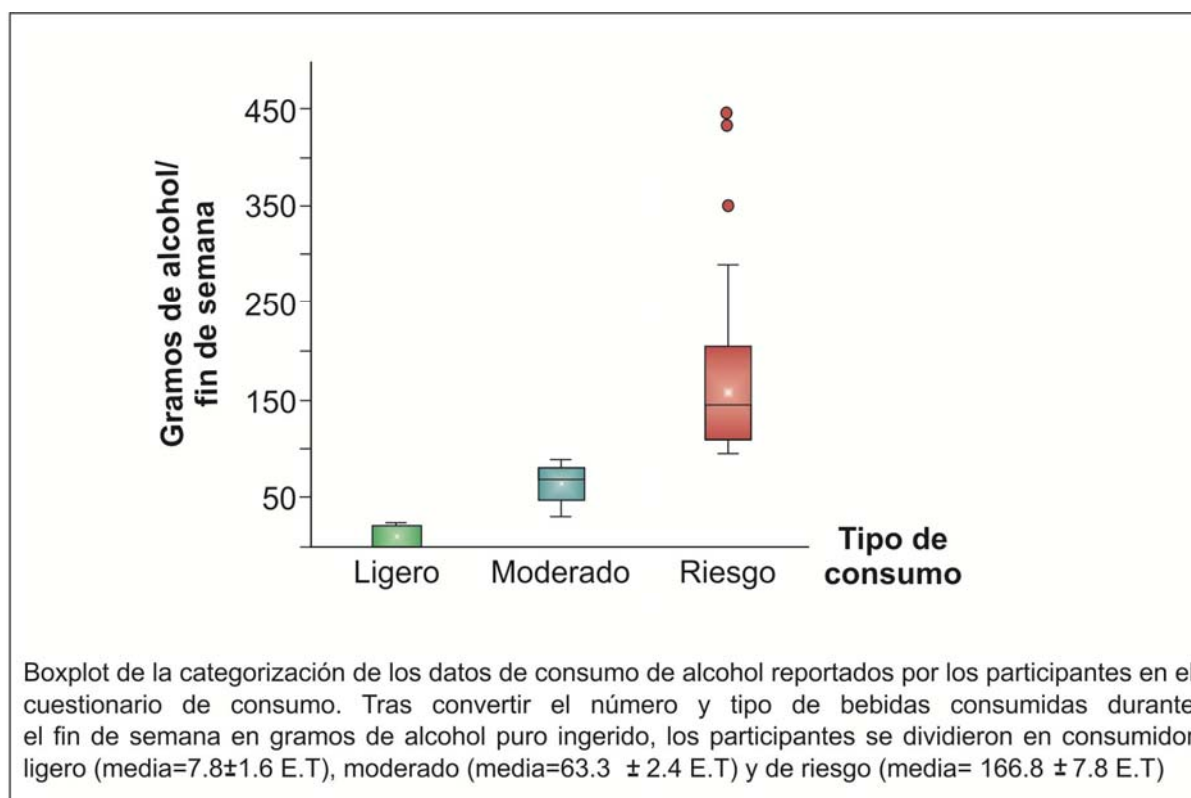


Figura 18. Categorización de los datos de consumo de alcohol para la muestra original de 177 participantes

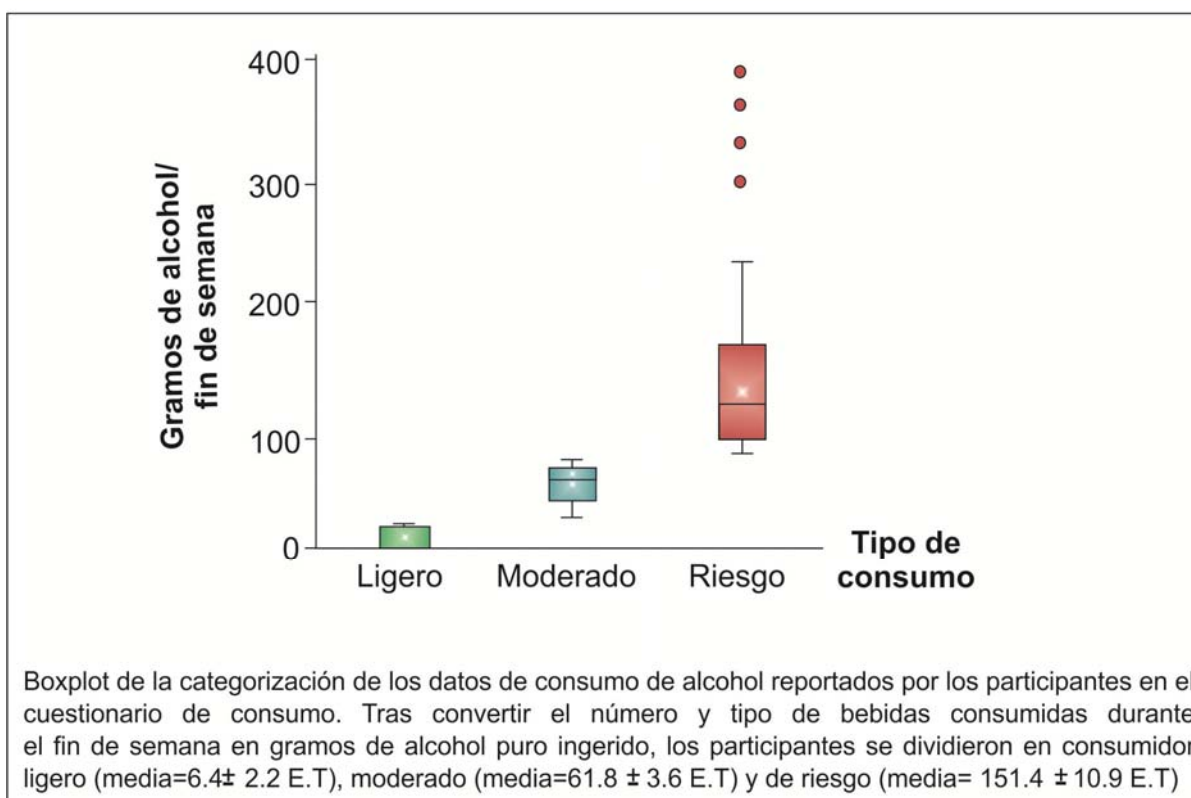


Figura 19. Categorización de los datos de consumo de alcohol para la muestra de replicación de 83 participantes

4. RESULTADOS

4.1. Análisis de asociación ente el consumo de drogas de abuso y SNPs de los genes *CNR1* y *FAAH*

De los 5 SNPs candidatos analizados en la muestra inicial de 91 individuos, solamente el C385A del gen *FAAH* mostró una asociación estadísticamente significativa con el consumo de drogas de abuso, específicamente con el consumo de alcohol ($\chi^2=10.1$, $p=0.009$). Los demás SNPs, o bien no mostraron ningún resultado significativo o la significación fue tan ligeramente por debajo de $p=0.05$ que resultó anulada tras aplicar el test de comparaciones múltiples. En consecuencia, el C385A fue seleccionado para los siguientes análisis de asociación con los datos de la valoración afectiva de imágenes y el consumo de alcohol.

4.2. Distribución de consumo de drogas de abuso y genotipos del SNP C385A

Las distribuciones genotípicas del C385A en la muestra original y en la muestra de replicación se describen en la tabla 7.

Tabla 7. Distribución genotípica del C385A y consumo de drogas de abuso

1. Distribución genotípica para la muestra original de 177 individuos

	C385A									Recuento alelos		
	A A			A C			C C			A	C	Total
	Varón	Mujer	Total	Varón	Mujer	Total	Varón	Mujer	Total			
	N											
	3	5	8	17	45	62	34	73	107	78	276	354
	%									22	78	100
	37.5	62.5	4.5	27.4	72.6	35	31.8	68.2	60.5			
Consumo	Media			Media			Media			Media		
Alcohol	80 (5.8)	72 (32.4)	75 (19.5)	73.5 (15.8)	85 (13.5)	81.9 (10.7)	108.2 (13.7)	108 (10.1)	108.1 (8.1)			
Tabaco	6.7 (6.7)	4 (4)	5 (3.3)	3.9 (2.4)	5.8 (1.7)	5.3 (1.4)	7.2 (2.3)	6.7 (1.6)	6.8 (1.3)			
Cannabis	5.3 (5.3)	0.4 (0.4)	2.25 (2)	0.8 (0.3)	0.5 (0.4)	0.6 (0.3)	9.2 (3.4)	3.3 (1.4)	5.2 (1.5)			

Media (\pm E.T)

2. Distribución genotípica para la muestra original de 83 individuos

	C385A									Recuento alelos		
	A A			A C			C C			A	C	Total
	Varón	Mujer	Total	Varón	Mujer	Total	Varón	Mujer	Total			
	N											
	2	1	3	8	20	28	9	43	52	34	132	166
	%									20	80	100
	28,6	33,3	3,6	28,6	71,4	33,7	17,3	82,7	62,7			

Las frecuencias alélicas del C385A obtenidos en ambas muestras son consistentes con la base de datos HapMap para ascendencia del norte y oeste de Europa (dbSNP, NCBI). A su vez, las frecuencias genotípicas estaban en equilibrio de Hardy-Weinberg (ver tabla 8) y son similares a las reportadas previamente para población caucásica (Filbey et al., 2010; Hariri et al., 2009; Sipe et al., 2002). No hubo diferencias significativas entre genotipos y género ($\chi^2=0.98$; $p=0.81$).

Tabla 8. Cálculo del equilibrio de Hardy Weinberg

1. Cálculo para la muestra original de 177 participantes

	Genotipo			TOTAL	Alelos		TOTAL
	AA	AC	CC		A	C	
Individuos	8	62	107	177	78	276	354
Frecuencia esperada	0,048549	0,343579	0,6078710		0,220339	0,779661	
Nº individuos esperados X genotipo	8,59322	60,81356	107,5932				

Frecuencias Observadas vs Frecuencias Esperadas
 $\chi^2=0,67$; gl=1; $p=0,795$

2. Cálculo para la muestra de replicación de 83 participantes

	Genotipo			TOTAL	Alelos		TOTAL
	AA	AC	CC		A	C	
Individuos	3	28	52	83	34	132	166
Frecuencia esperada	0,04195094	0,3257367	0,6323124		0,204819	0,795181	
Nº individuos esperados X genotipo	3,4819277	27,03614	52,481928				

Frecuencias Observadas vs Frecuencias Esperadas
 $\chi^2=0,11$; gl=1; $p=0,745$

Tras realizar un análisis exploratorio ANOVA, se encontró diferencia significativas en la muestra original de 177 participantes entre los grupos formados por los genotipos (CC vs. AC/AA) en el consumo de alcohol ($F_{(1,175)} = 4.5$, $p<0.05$). No hubo diferencias significativas entre los genotipos en consumo de tabaco ni en consumo de cannabis.

4.3. Asociación entre el genotipo del C385A y el consumo de riesgo de alcohol

4.3.1 Análisis de asociación de la muestra de 177 individuos

Tal como se describió en la sección de “Análisis de datos” del apartado “Material y Métodos”, los participantes fueron clasificados en diferentes niveles en función de su consumo de drogas de abuso (figura 18).

La comparación entre los genotipos del C385A demostró que los portadores del genotipo CC estaban significativamente sobrerrepresentados en el grupo de consumidores de riesgo de alcohol (media $166g \pm 7.8$ E.T de alcohol puro durante el fin de semana) en comparación con portadores del alelo A (AC o AA) (figura 20) ($\chi^2=10.3$, $p=0.006$; OR=2.68, $p=0.0022$; 95% CI 1.42-5.05).

No se pudieron demostrar diferencias significativas entre los genotipos en consumo de tabaco ($\chi^2=0.4$, $p=0.80$) y cannabis ($\chi^2=3.6$, $p=0.06$).

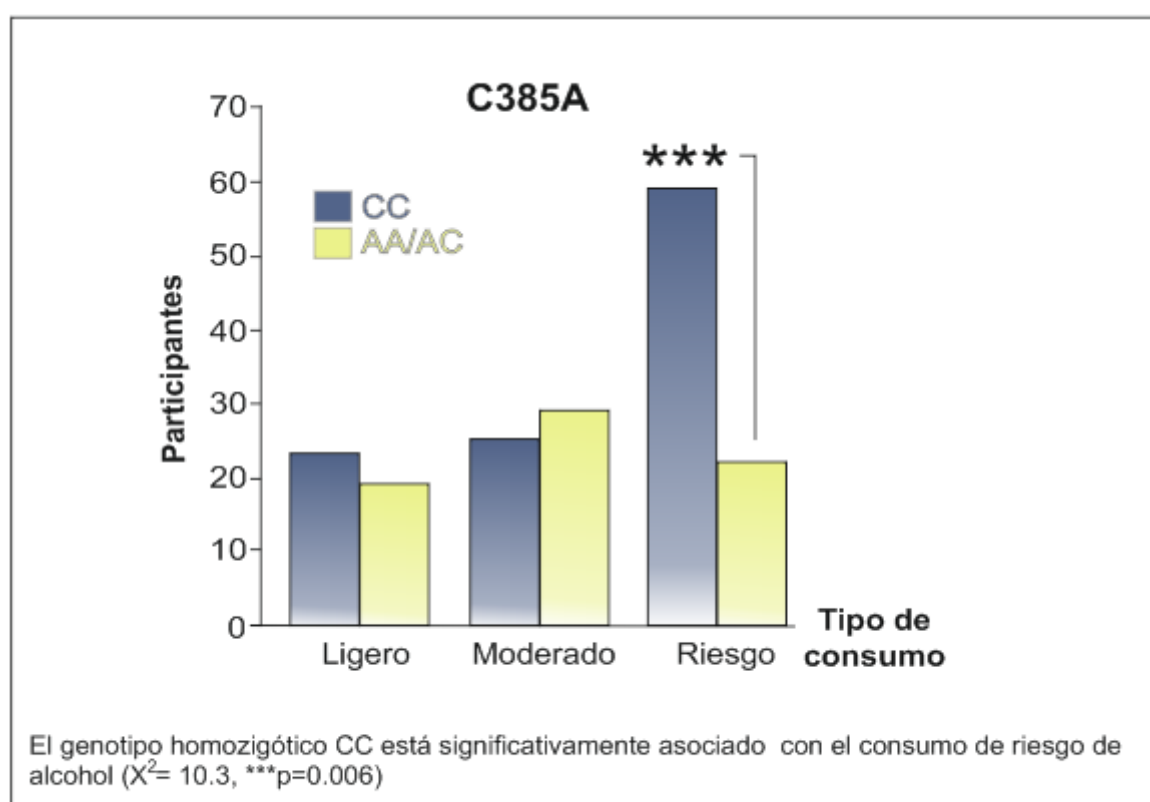


Figura 20. Asociación entre el SNP C385A y el consumo de alcohol en la muestra original de 177 participantes

4.3.2 Análisis de asociación de la muestra de replicación de 83 individuos

En la muestra de replicación con los 83 individuos independientes, se llevó a cabo el mismo método de categorización de datos de consumo de alcohol (figura 19) y análisis de asociación entre genotipos y consumo.

Al igual que para la muestra original, se obtuvieron diferencias entre el consumo de alcohol en función del genotipo. Aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, se pudo observar la misma tendencia hacia una sobrerrepresentación del genotipo CC en el grupo de consumidores de riesgo de alcohol (figura 21).

En ambas muestras (original y de replicación), en el grupo de consumidores de riesgo hubo tres veces más individuos portadores del genotipo CC que del genotipo AX (es decir, AC y CC).

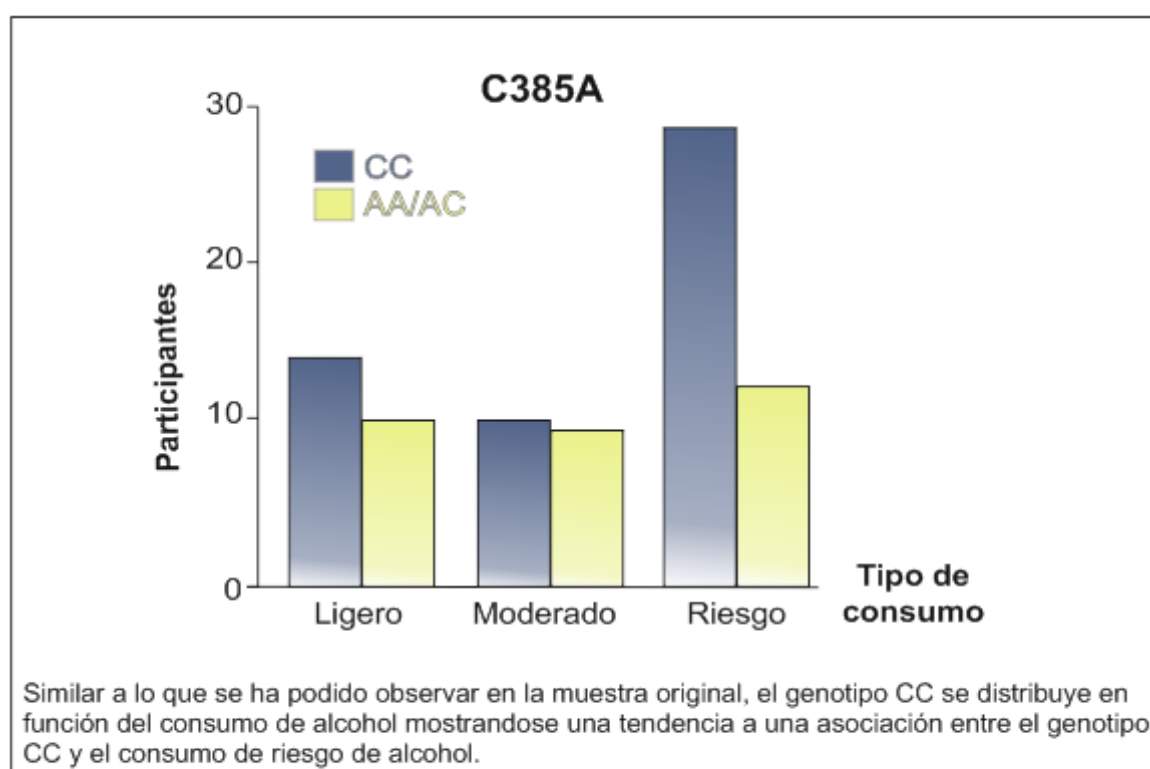


Figura 21. Asociación entre el SNP C385A y el consumo de alcohol en la muestra de replicación de 83 participantes

4.4.3. Análisis de asociación en la muestra combinada

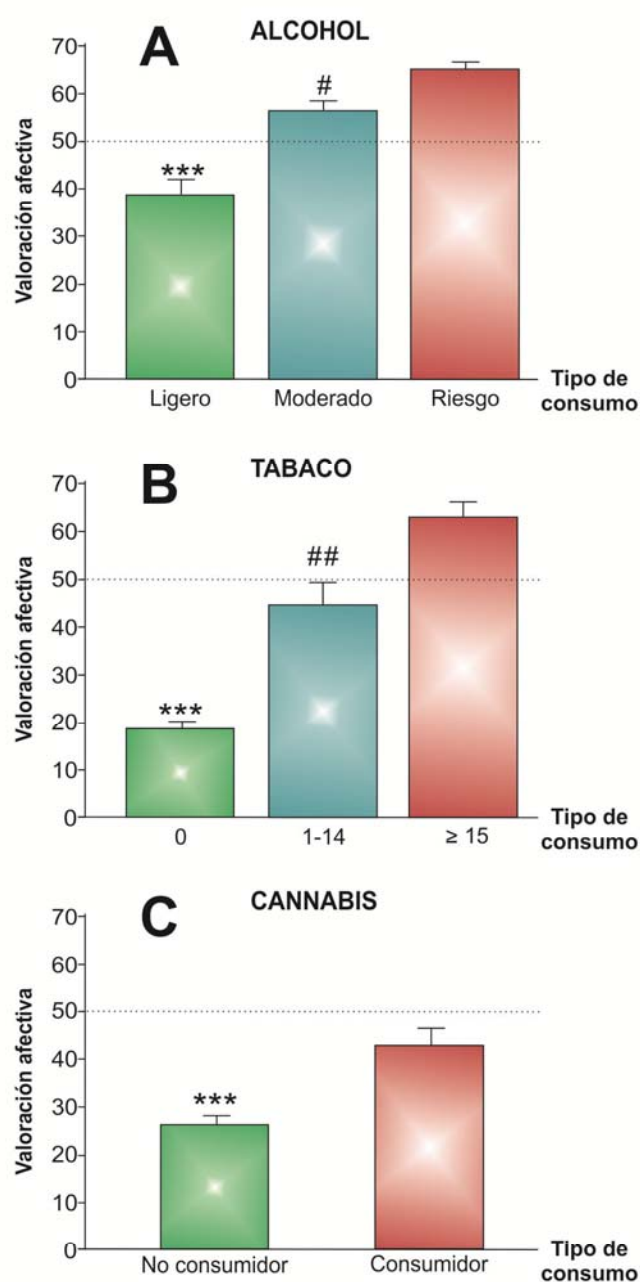
Tras combinar los participantes de ambas muestras (n=260) se incrementó la significación de la asociación entre el genotipo CC y consumo de riesgo de alcohol ($\chi^2=12,0$ p=0.003), así como el tamaño del efecto (OR=2.38, p=0.001; 95% CI 1.42-3.99).

4.4. Asociación entre la valoración afectiva de imágenes y el consumo de drogas de abuso

Confirmando la segunda hipótesis – que la valoración afectiva de imágenes de drogas de abuso será más positiva cuanto mayor sea el consumo de estas drogas de abuso – el análisis de ANOVA sobre los datos de alcohol categorizados demostró que los bebedores ligeros valoraron las imágenes relacionados con los alcoholes significativamente menos agradables que los bebedores moderados y los bebedores de riesgo. Por otro lado, los bebedores de riesgo valoraron estas imágenes como más agradables que los bebedores moderados ($F_{(2,182)} = 34.5$, $p<0.0001$) (figura 22a).

De la misma manera, el grupo de no fumadores valoraron las imágenes relacionadas con el tabaco como menos agradables que los otros dos grupos de fumadores, al igual que aquellos participantes que más fumaban valoraron estas imágenes como más agradables que aquellos participantes que fumaron hasta 14 cigarrillos ($F_{(2,182)} = 87.9$, $p<0.0001$) (figura 22b).

En relación al consumo de cannabis y la valoración de imágenes, los no consumidores de cannabis valoraron las imágenes de cannabis como menos agradables que aquellos participantes que si consumieron cannabis ($F_{(1,183)} = 15.1$, $p<0.001$) (figura 22c).



La valoración afectiva de imágenes está en función de del nivel de consumo de alcohol (A), tabaco (B) y cannabis (C) . En los tres casos, se observa que a mayor nivel de consumo, más positiva es la valoración de las imágenes de drogas. Las líneas de puntos representan el punto medio o neutro de la escala visual análoga.

*** $p < 0.001$ consumidores vs. consumidores ligeros o no consumidores

$p < 0.05$ y ## $p < 0.01$ consumidores vs. el grupo con el mayor nivel de consumo

Figura 22. Valoración afectiva de imágenes de drogas según el tipo de consumo

Se observó una correlación positiva entre el consumo de alcohol, tabaco y cannabis y la valoración afectiva de imágenes relacionadas con alcohol, tabaco y cannabis. Cuanto más agradable fue la valoración de las imágenes, mayor fue el consumo de drogas de abuso. La fuerza de estas correlaciones y la completa matriz de correlación se muestran en la tabla 9. También se hallaron

correlaciones positivas entre el consumo de alcohol y tabaco ($r=0.4$, $p<0.0001$), el consumo de tabaco y cannabis ($r=0.41$, $p<0.0001$), y el consumo de alcohol y cannabis ($r=0.26$, $p<0.0001$).

Finalmente, aunque se encontró una asociación significativa entre las imágenes neutras y distractoras ($r=0.2$, $p=0.006$), no se existieron asociaciones significativas entre las imágenes relacionadas con drogas y las imágenes neutras o distractoras.

Table 9. Coeficientes de correlacion de Pearson para la valoración afectiva de imágenes y consumo de drogas

		Valoración afectiva de imágenes de		
		Alcohol	Tabaco	Cannabis
Consumo de	Alcohol	0.48	0.27	0.33
		0.0001	0.0001	0.0001
	Tabaco	0.31	0.68	0.57
		0.0001	0.0001	0.0001
	Cannabis	0.15	0.23	0.53
		0.05	0.005	0.0001

4.5. Relación entre genotipos del C385A, valoración afectiva de imágenes y el consumo de drogas de abuso

No se pudo demostrar ninguna relación entre los genotipos del C385A y la valoración afectiva de imágenes. Tomando como variable dependiente las valoraciones afectivas de los tres tipos de drogas de abuso, no se encontraron efectos ni con el genotipo del C385A ni la interacción entre genotipo X consumo de drogas fue significativa.

5. DISCUSIÓN DEL ESTUDIO 2

En este estudio se ha realizado un análisis de asociación entre SNPs de los genes *CNR1* y *FAAH* del sistema endocannabinoide y el consumo de alcohol en jóvenes adultos durante el fin de semana; y su relación con un biomarcador conductual.

5.1. Asociación entre SNPs del gen *CNR1* (rs806368, rs1049353, rs6454674) y del *FAAH* (rs324420 (C385A) y rs12075550) y el consumo de alcohol, tabaco y/o cannabis

En este estudio se ha estudiado la asociación entre 3 SNPs del gen *CNR1* y dos SNPs del gen *FAAH* y el consumo de alcohol, tabaco y/o cannabis en una muestra de jóvenes adultos españoles sin previo diagnóstico de trastorno por abuso de sustancias. Estos SNPs se seleccionaron en base a estudios previos que han asociado dichos SNPs con fenotipos relacionados con drogas de abuso. De esta manera los SNPs rs806368 y rs6454674 se han asociado con fenotipos de dependencia al cannabis en una gran variedad de poblaciones, incluyendo caucásicos, hispanos y africano-americanos (Agrawal et al., 2009; Hopfer et al., 2006). Ambas variantes también se han asociados como haplotipos con el consumo de cocaína en europeo-, y áfrica-americanos (Zuo et al., 2009) y en combinación con el rs1049353 también con la dependencia con alcohol en caucásicos (Marcos et al., 2012). El rs12075550 es un SNP recientemente descubierto del en el gen *FAAH2* cuya asociación con la adicción aún queda por explorar. En el apartado 5 de la Introducción ya se ha descrito ampliamente las asociaciones halladas entre el C385A y fenotipos de consumo de drogas de abuso.

Según los resultados obtenidos en el presente estudio no se ha encontrado ninguna asociación estadísticamente significativas entre los SNPs del *CNR1* y el SNP rs12075550 con el consumo de alcohol, tabaco y/o cannabis. Únicamente el SNP rs324420/C385A mostró una asociación significativa con el consumo de alcohol.

Esta falta de asociación entre los SNPs del *CNR1* y el SNP rs12075550 puede deberse a varios motivos en las que se incluyen: el fenotipo específico estudiado, el tipo de sustancias, el género y evidentemente del grupo étnico, Por lo tanto no se puede descartar de forma general una asociación entre estos SNPs y la adicción a las drogas de abuso (ya comprobada en estudios previamente mencionados) pero la muestra utilizada en este estudio, con sus características particulares, no se ha podido replicar esta asociación.

5.2. El SNP C385A del gen *FAAH* está asociado con el consumo de riesgo de alcohol

Según los resultados obtenidos en el estudio, los portadores del genotipo CC reportan un mayor consumo de alcohol durante los fines de semana que los portadores de los genotipos con el alelo A (CA, AA).

A día de hoy existen relativamente pocos estudios que han explorado la relación entre el C385A y la adicción a las drogas de abuso y tal como se ha mencionado en la Introducción (ver apartado 5 “*El SNP C385A como marcador genético de la adicción al alcohol*” de la Introducción) los resultados respecto a la identificación del alelo de riesgo siguen siendo ambiguos. Un grupo de estudios relacionan el genotipo A en homocigosis con el uso de alcohol y drogas “de calle” (“Street drug abuse”) (Sipe et al., 2002), un mayor riesgo de uso de regular de sedativos (Tyndale et al., 2007), así como con la adicción a la cocaína, alcohol y la politoxicomanía (Flanagan et al., 2006). Un segundo grupo de estudios han identificado el genotipo CC con trastorno antisocial de la personalidad (Hoenicka et al., 2007), mayor craving tras la abstinencia de marihuana (Haughey et al., 2008), síntomas de abstinencia de marihuana más severos (Schacht et al., 2009), mayor activación en tareas con claves relacionadas con marihuana (Filbey et al., 2010) y una mayor reducción de la fatiga tras la administración de anfetamina (Dlugos et al., 2010). En oposición al primer grupo de estos estudios, los resultados del segundo grupo indicarían que el genotipo CC estaría asociado con un mayor riesgo genético, mientras que el alelo A actuaría de forma dominante y reduciría el riesgo de desarrollar fenotipos relacionados con el consumo de drogas de abuso. Los resultados obtenidos en este estudio apoyarían este modelo al mostrar una asociación significativa entre el genotipo CC y el consumo de riesgo de alcohol durante los fines de semana en personas jóvenes adultas caucásicas. Este resultado además se confirmó en una segunda muestra de replicación independiente.

Sin embargo, de acuerdo con la base de datos dbSNP (“*Single Nucleotide Polymorphism database*”, NCBI), el alelo aparece con un MAF Global de 24.8% y según la base de datos HapMap para población caucásica Europea el genotipo AA aparece con una frecuencia de apenas 4.4%. Esto significa que los estudios que quieran comprobar que efectivamente el genotipo AA está asociado con un mayor riesgo para el desarrollo de la adicción requieren un número extremadamente alto de participantes. Hasta que estos estudios no se hayan llevado a cabo, no se puede descartar la implicación del genotipo AA en el desarrollo de la adicción a drogas de abuso. Por otra parte, la designación del genotipo AA como genotipo de riesgo está apoyada por los resultados de estudios bioquímicos que muestran que el genotipo AA induce un incremento en la sensibilidad de la enzima FAAH a la degradación proteolítica (Sipe et al., 2002) así como un decremento general del número y de la actividad de enzimas FAAH (Chiang et al., 2004). Se podría deducir por lo tanto, que el mayor

consumo de drogas de abuso en portadores AA es consecuencia de la reducción de la FAAH y el consecuente aumento de endocannabinoides en el SNC. Sin embargo, tal como se ha mencionado anteriormente, varios resultados no apuntan en esa dirección, incluido el presente estudio, al asociar el genotipo CC con la mayor vulnerabilidad al consumo de drogas. Debido a la falta de estudios bioquímicos disponibles, únicamente es posible ofrecer explicaciones especulativas del por qué de estos resultados aparentemente contradictorios. Así, los sujetos con el genotipo AA podrían presentar un aumento crónico suficientemente importante de endocannabinoides para inducir una regulación a la baja de receptores CB1. Esta disminución de CB1 reduciría el consumo de ciertas drogas de abuso al prevenir la liberación de neurotransmisores como dopamina relacionadas con los efectos reforzantes de estas drogas.

Otra explicación tentativa vendría dada por los estudios que han implicado al genotipo C385A en reactividad emocional y de recompensa. En uno de estos estudios Hariri y cols (2009) demostraron que portadores del genotipo CC presentaron menor reactividad a nivel de estriado ventral relacionado con el refuerzo (Hariri et al., 2009), hecho que sugeriría que el incremento de vulnerabilidad al consumo de riesgo de alcohol por parte de los portadores del genotipo CC podría estar relacionada a una menor sensibilidad a los efectos reforzantes del alcohol y por lo tanto un incremento en el riesgo de desarrollar adicción al alcohol (Heath et al., 1999; Morean y Corbin, 2010; Schuckit et al., 1994, 2012, Yip et al., 2012).

Otra explicación posible estaría basada en la diferencia de fenotipos relacionados con la adicción asociados a cada uno de los genotipos homocigóticos, de forma que la asociación de un genotipo u otro es dependiente del tipo de fenotipo. Parece entonces que los fenotipos asociados con el genotipo AA estarían más directamente asociados a la adicción per sé (por ejemplo, uso de alcohol y drogas, uso de drogas sedativas y adicción a la cocaína, alcohol y la politoxicomanía) mientras que el genotipo CC estaría más asociado con las el inicio o consecuencias de dichas adicciones (mayor craving, mayor sintomatología de abstinencia,...). Sin embargo, dada el reducido número de estudios llevados a cabo a día de hoy, se requiere de muchas más evidencias empíricas para comprobar cualquiera de las dos explicaciones especulativas previamente mencionadas. Hay que destacar que no todos los estudios de asociación realizados han encontrado una asociación entre el C385A y la adicción a las drogas de abuso, como es el caso de Morita y cols (2005) y Prudnikov y cols (2010) en una muestra de adictos a la heroína y a la metanfetamina, respectivamente. De esta forma, posiblemente la asociación entre genotipos del C385A y adicción, no es solamente fenotipo-, sino también sustancia-dependiente.

Por último cabe también la posibilidad de que ambos genotipos homocigóticos, AA y CC confieran mayor riesgo genético para la adicción, mientras que el genotipo heterocigótico otorgaría

un menor riesgo. Aunque este modelo sigue siendo de nuevo mera especulación y es necesario llevar a cabo estudios para su comprobación, reúne todas las evidencias empíricas obtenidas en los estudios de asociación genética entre el C385A y fenotipos relacionados con drogas de abuso.

5.3. Correlación positiva ente la valoración afectiva de imágenes relacionadas con drogas de abuso y el consumo de alcohol, tabaco y cannabis

De acuerdo con segunda hipótesis de este estudio, se halló una correlación positiva entre la “agradabilidad” de las imágenes relacionadas con drogas de abuso y el consumo de dichas sustancias. Este resultado además es consistente con una serie de resultado obtenidos en estudios previos (ver por ejemplo Moeller et al., 2009; Pulido et al., 2009; van Hemel-Ruiter et al., 2011).

La valoración afectiva de imágenes ha mostrado ser un buen indicador del consumo de riesgo de alcohol ya que los resultados apuntan a que no está influenciada por la historia familiar de consumo de alcohol ni por otras variables que podrían actuar como factores que desencadenan un aprendizaje vicario de la valencia del alcohol (Pulido et al., 2009). Esta tarea es por tanto adecuada para la valoración del consumo personal de alcohol del individuo y por lo tanto como posible biomarcador conductual del consumo de riesgo de alcohol.

5.4. Falta de evidencias de una relación entre el SNP C385A y la valoración afectiva de imágenes

En relación a la tercera hipótesis, no se ha podido encontrar efectos del C385A sobre la valoración afectiva de las imágenes.

El objetivo de incluir esta tarea en el presente estudio fue por un lado replicar estudios previos que sugirieron su uso como biomarcador conductual del consumo de alcohol (ver subapartado anterior) y por otro lado, comprobar su posible validez como endofenotipo al estar ligado a la variante genética.

Como se ha comentado en la Introducción (ver apartado 4 “*Marcadores genéticos de la adicción a las drogas de abuso*” de la Introducción) los endofenotipos son biomarcadores de rasgo heredables asociados a la enfermedad (en este caso, adicción o consumo de riesgo de alcohol). El efecto genético sobre estos endofenotipos suele ser mayor que sobre la misma enfermedad por lo que suele ser más sencillo identificar la base genética subyacente.

En este estudio no se ha podido demostrar que el C385A subyazca a la valoración afectiva de imágenes. Sin embargo, sí que se ha podido corroborar su utilidad como indicador del nivel de consumo de alcohol y por lo tanto como posible biomarcador.

Cabe mencionar que este resultado negativo está en relación con el estudio de Conzelmann y cols (2012) quienes tampoco pudieron determinar un efecto del C385A sobre la valoración afectiva de imágenes placentaras y inversivas extraídas del IAPS.

Finalmente, hay que tener en cuenta que es posible que la valoración afectiva de imágenes relacionadas con drogas de abuso pueda tener una base genética independiente a la explorada en este estudio. La adicción al alcohol es una enfermedad común y compleja influenciada por varias variantes genéticas por lo que es más que probable que puedan existir otras variantes relacionadas con la adicción al alcohol subyacentes a esta tarea.

5.5. Limitaciones del Estudio 2 y propuestas futuras

Una de las limitaciones de este estudio fue que la muestra de participantes no fue seleccionada en base a su consumo de drogas (de allí que no se trata de un estudio de casos y controles), sino que se categorizaron *a posteriori* según los datos obtenidos en los cuestionario. Esto limita nuestras conclusiones a un fenotipo muy específico de consumo de alcohol. En este mismo sentido, este es un estudio transversal en jóvenes adultos con un consumo de riesgo de alcohol durante los fines de semana y, por lo tanto, focalizado en etapas muy tempranas cuando aparecen los primeros experiencias problemáticas con las drogas de abuso. Futuras propuestas de estudio deberían considerar utilizar un diseño de casos y controles con participantes diagnosticados con adicción al alcohol para comprobar los resultados aquí obtenidos en población clínica. Por otro lado, estudios longitudinales permitirían determinar hasta qué punto los resultados obtenidos respecto al valor predictivo de la valoración afectiva de imágenes y el SNP C385A puede predecir una futura adicción al alcohol.

Otra limitación reside en el uso de un cuestionario auto-elaborado del consumo de drogas. Aunque este instrumento ha sido útil para la recogida de la información de interés en este estudio, no permite establecer comparaciones directas con resultados obtenidos en otros estudios donde se hayan utilizado instrumentos de medida estandarizados. Para futuras investigaciones se debería tener en cuenta el uso, al menos complementario, de otros cuestionarios como el *Timeline Follow Back* o Seguimiento Retrospectivo (TLFB, Sobell y Sobell 1992;). Este instrumento en forma de calendario permite evaluar la frecuencia de consumo diario de sustancias a lo largo de un periodo temporal (normalmente 30 días) que ha mostrado tener una adecuada estabilidad temporal, validez y fiabilidad

tanto para la evaluación del consumo de alcohol (Carney et al., 1998; Coulton et al., 2006; Sobel et al., 1996), fumar (Brown et al., 1998; Lewis-Equerre, 2005) y drogas psicoactivas, incluido cannabis (Fals-Stewart et al., 2000).

Futuras investigaciones respecto a la implicación del C385A deben incluir sin duda estudios moleculares sobre los mecanismos concretos de cómo esta variación afecta las vías implicadas en la adicción al alcohol. Teniendo en cuenta que se trata de una variación que también se presenta en ratas y ratones, existe incluso la posibilidad de estudiar sus efectos en modelos animales, permitiendo estudiar más al detalle sus consecuencias bioquímicas y conductuales. Más allá, es necesario globalizando los resultados comprobando la asociación encontrada entre el SNP C385A y nivel de consumo de alcohol en otras poblaciones (Asiáticas, Africanas,...) dado que según la base de datos HapMap el genotipo AA se encuentra presente en la mayoría de las poblaciones con una frecuencia similar a la Caucásica-Europea.

6. CONCLUSIONES DEL ESTUDIO 2

Según los resultados obtenidos en este estudio:

- Existe una asociación entre el genotipo CC del SNP C385A del gen *FAAH* y el consumo de riesgo de alcohol durante los fines de semana en personas jóvenes adultas.
- El nivel de consumo de alcohol, tabaco y cannabis durante los fines de semana se correlaciona positivamente con la valoración afectiva de imágenes relacionadas con estas drogas de abuso.
- El SNP C385A no muestra efecto sobre la valoración afectiva de imágenes de drogas de abuso.

BIBLIOGRAFÍA DEL ESTUDIO 2

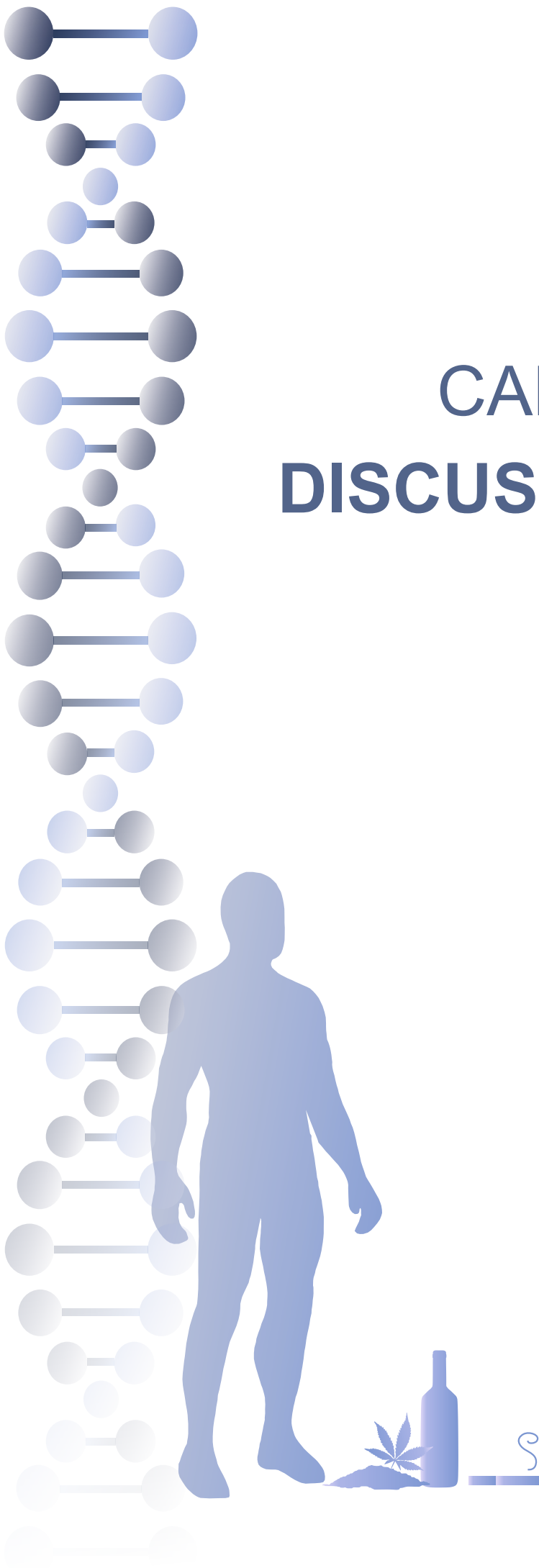
- Agrawal A, Wetherill L, Dick DM, Xuei X, Hinrichs A, Hesselbrock V, Kramer J, Nurnberger JI Jr, Schuckit M, Bierut LJ, Edenberg HJ, Foroud T (2009). Evidence for association between polymorphisms in the cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene and cannabis dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 150B:736-40.
- Beets MW, Flay BR, Vuchinich S, Li KK, Acock A, Snyder FJ, et al. (2009) Longitudinal patterns of binge drinking among first year college students with a history of tobacco use. *Drug Alcohol Depend* 103:1-8.
- Brown RA, Burgess ES, Sales SD, Whiteley JA, Evans DM, Miller IW (1998) Reliability and validity of a smoking timeline follow-back interview. *Psychology of Addictive Behaviors* 12(2): 101.
- Carney MA, Tennen H, Affleck G, del Boca FK, Kranzler HR (1998) Levels and Patterns of Alcohol Consumption Using Timeline Follow-Back, Daily Diaries and Real-Time. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 59(4): 447.
- Chiang KP, Gerber AL, Sipe JC, Cravatt BF (2004) Reduced cellular expression and activity of the P129T mutant of human fatty acid amide hydrolase: evidence for a link between defects in the endocannabinoid system and problem drug use. *Hum Mol Genet* 13:2113-2119.
- Conzelmann A, Reif A, Jacob C, Weyers P, Lesch KP, Lutz B, et al. (2012) A polymorphism in the gene of the endocannabinoid-degrading enzyme FAAH (FAAH C385A) is associated with emotional-motivational reactivity. *Psychopharmacology (Berl)* 224:573-579.
- Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C (2004) A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 38:613-619.
- Coulton S, Drummond C, James D, Godfrey C, Bland JM, Parrott S, et al. (2006) Opportunistic screening for alcohol use disorders in primary care: comparative study. *BMJ* 332(7540), 511-517.
- Dawson DA (2011) Defining risk drinking. *Alcohol Res Health* 34:144-156.
- Dlugos AM, Hamidovic A, Hodgkinson CA, Goldman D, Palmer AA, de Wit H (2010) More aroused, less fatigued: fatty acid amide hydrolase gene polymorphisms influence acute response to amphetamine. *Neuropsychopharmacology* 35:613-622.
- Fals-Stewart W, O'Farrell TJ, Freitas TT, McFarlin SK, Rutigliano P (2000) The timeline followback reports of psychoactive substance use by drug-abusing patients: psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology* 68(1): 134.

- Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG (2009) Statistical power analyses using G* Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior research methods* 41(4): 1149-1160.
- Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A (2007) G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods* 39(2): 175-191.
- Filbey FM, Schacht JP, Myers US, Chavez RS, Hutchison KE (2010) Individual and additive effects of the CNR1 and FAAH genes on brain response to marijuana cues. *Neuropsychopharmacology* 35:967-975.
- Flanagan JM, Gerber AL, Cadet JL, Beutler E, Sipe JC (2006) The fatty acid amide hydrolase 385 A/A (P129T) variant: haplotype analysis of an ancient missense mutation and validation of risk for drug addiction. *Hum Genet* 120:581-588.
- Hariri AR, Gorka A, Hyde LW, Kimak M, Halder I, et al. (2009) Divergent effects of genetic variation in endocannabinoid signaling on human threat- and reward-related brain function. *Biol Psychiatry* 66:9-16.
- Haughey HM, Ray LA, Finan P, Villanueva R, Niculescu M, Hutchison KE (2008) Human gammaaminobutyric acid A receptor alpha2 gene moderates the acute effects of alcohol and brain mRNA expression. *Genes Brain Behav* 7:447-454.
- Heath AC, Madden PA, Bucholz KK, Dinwiddie SH, Slutske WS, Bierut LJ, et al. (1999) Genetic differences in alcohol sensitivity and the inheritance of alcoholism risk. *Psychol Med* 29:1069-1081.
- Hoenicka J, Ponce G, Jiménez-Arriero MA, Ampuero I, Rodríguez-Jiménez R, Rubio G, et al. (2007) Association in alcoholic patients between psychopathic traits and the additive effect of allelic forms of the CNR1 and FAAH endocannabinoid genes, and the 3' region of the DRD2 gene. *Neurotox Res* 11:51-60.
- Hopfer CJ, Young SE, Purcell S, Crowley TJ, Stallings MC, Corley RP et al. (2006) Cannabis receptor haplotype associated with fewer cannabis dependence symptoms in adolescents. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 141(8): 895-901.
- International Center for Alcohol Policies. <http://www.icap.org>. Accedido el 26.08.2013
- Kuntsche E, Labhart F (2012) Investigating the drinking patterns of young people over the course of the evening at weekends. *Drug Alcohol Depend* 124:319-324.

- Lewis-Esquerre JM, Colby SM, Tevyaw TOL, Eaton CA, Kahler CW, Monti PM (2005). Validation of the timeline follow-back in the assessment of adolescent smoking. *Drug and alcohol dependence* 79(1): 33-43.
- Maggs JL, Williams LR, Lee CM (2011) Ups and downs of alcohol use among first-year college students: Number of drinks, heavy drinking, and stumble and pass out drinking days. *Addict Behav* 36:197-202.
- Marcos M, Pastor I, de la Calle C, Barrio-Real L, Laso FJ, González-Sarmiento R (2012) Cannabinoid receptor 1 gene is associated with alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 36(2): 267-271.
- Mäkelä P, Martikainen P, Nihtilä E (2005) Temporal variation in deaths related to alcohol intoxication and drinking. *Int J Epidemiol* 34:765-771.
- Moeller SJ, Maloney T, Parvaz MA, Dunning JP, Alia-Klein N, Woicik PA, et al. (2009) Enhanced choice for viewing cocaine pictures in cocaine addiction. *Biol Psychiatry* 66:169-176.
- Morean ME, Corbin WR (2010) Subjective response to alcohol: a critical review of the literature. *Alcohol Clin Exp Res* 34:385-395.
- Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Uchida N, Nomura A, Ohtani K, et al. (2005) A nonsynonymous polymorphism in the human fatty acid amide hydrolase gene did not associate with either methamphetamine dependence or schizophrenia. *Neurosci Lett* 376:182-187.
- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (Winter 2004). NIAAA Newsletter. Disponible en http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/Newsletter/winter2004/Newsletter_Number3.htm. Accedido el 26.08.2013.
- Proudnikov D, Krosiak T, Sipe JC, Randesi M, Li D, Hamon S, et al. (2010) Association of polymorphisms of the cannabinoid receptor (CNR1) and fatty acid amide hydrolase (FAAH) genes with heroin addiction: impact of long repeats of CNR1. *Pharmacogenomics J* 10:232-242.
- Pulido C, Mok A, Brown SA, Tapert SF (2009) Heavy drinking relates to positive valence ratings of alcohol cues. *Addict Biol* 14:65-72.
- Rodriguez, Santiago, Tom R. Gaunt, and Ian NM Day. "Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies." *American journal of epidemiology* 169.4 (2009): 505-514.

- Santamariña-Rubio E, Pérez K, Ricart I, Rodríguez-Sanz M, Rodríguez-Martos A, Brugal MT, et al. (2009) Substance use among road traffic casualties admitted to emergency departments. *Inj Prev* 15:87-94.
- Schacht JP, Selling RE, Hutchison KE (2009) Intermediate cannabis dependence phenotypes and the FAAH C385A variant: an exploratory analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 203:511-517.
- Schane RE, Ling PM, Glantz SA (2010) Health effects of light and intermittent smoking: a review. *Circulation* 121:1518-1522.
- Schuckit MA (1994) Low level of response to alcohol as a predictor of future alcoholism. *Am J Psychiatry* 151:184-189.
- Schuckit MA, Tapert S, Matthews SC, Paulus MP, Tolentino NJ, Smith TL, et al. (2012) fMRI differences between subjects with low and high responses to alcohol during a stop signal task. *Alcohol Clin Exp Res* 36:130-140.
- Sipe JC, Chiang K, Gerber AL, Beutler E, Cravatt BF (2002) A missense mutation in human fatty acid amide hydrolase associated with problem drug use. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:8394-8399.
- Sobell LC, Brown J, Leo GI, Sobell MB (1996). The reliability of the Alcohol Timeline Followback when administered by telephone and by computer. *Drug and alcohol dependence* 42(1): 49-54.
- Sobell LC, Sobell MB (1992). Timeline follow-back. In *Measuring alcohol consumption* (pp. 41-72). Humana Press.
- Tyndale RF, Payne JJ, Gerber AL, Sipe JC (2007) The fatty acid amide hydrolase C385A (P129T) missense variant in cannabis users: studies of drug use and dependence in Caucasians. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B:660-666.
- van Hemel-Ruiter ME, de Jong PJ, Wiers RW (2011) Appetitive and regulatory processes in young adolescent drinkers. *Addict Behav* 36:18-26.
- Yip SW, Doherty J, Wakeley J, Saunders K, Tzagarakis C, de Wit H, et al. (2012) Reduced subjective response to acute ethanol administration among young men with a broad bipolar phenotype. *Neuropsychopharmacology* 37:1808-1815.
- Zuo L, Kranzler HR, Luo X, Yang BZ, Weiss R, Brady K (2008) Interaction between two independent CNR1 variants increases risk for cocaine dependence in European Americans: a replication study in family-based sample and population-based sample. *Neuropsychopharmacology* 34(6): 1504-1513.

CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN GENERAL



Como la mayoría de trastornos psiquiátricos, la adicción a las drogas de abuso es una enfermedad común y compleja determinada por múltiples factores, entre los que se incluyen factores genéticos. Los datos obtenidos por estudios de familias y gemelos indican que la vulnerabilidad genética a la adicción a drogas de abuso es de hasta 50% (Ball, 2008; Duaux et al., 2000), entendiéndose por variabilidad genética la susceptibilidad para desarrollar una enfermedad debido a componentes genéticos heredados. Sin embargo, a día de hoy, se han identificado pocos genes de riesgo para la adicción y la arquitectura genética específica de esta enfermedad sigue sin ser descubierta.

En la presente Tesis Doctoral se ha tratado de profundizar en el conocimiento de la arquitectura genética relacionada con la adicción a las drogas de abuso en humanos, focalizándose en las variantes genéticas de un solo nucleótido comunes y fenotipos de consumo de alcohol. Para ello, primero se ha realizado una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de obtener una descripción actualizada y completa del estado de la genética de la adicción al alcohol. A continuación, en base a los resultados obtenidos, se ha realizado un estudio de asociación entre una variante genética candidata, un biomarcador conductual y el consumo de alcohol en una muestra de jóvenes adultos caucásicos.

La revisión sistemática sobre los estudios de asociación realizados desde el año 2000 hasta el año 2013 apunta a 11 genes principales relacionados con la adicción al alcohol. Prácticamente todos estos genes pertenecen a sistemas altamente implicados en la farmacocinética y la farmacodinamia conocida del alcohol, como el sistema enzimático de metabolización del alcohol ADH y ALDH y componentes del sistema gabaérgico, opioide, dopaminérgico y serotoninérgico. La revisión sistemática también ha revelado que, a pesar de la conocida relación entre el sistema endocannabinoide y las propiedades reforzantes del alcohol, existe una marcada falta de estudios que exploran variantes genéticas de dicho sistema y la adicción al alcohol en humanos. En consecuencia, se ha realizado un estudio de asociación entre variantes de los genes candidatos *CNR1* y *FAAH* del sistema endocannabinode y el nivel de consumo de alcohol, así como con otras dos drogas muy consumidas en España: tabaco, cannabis. Finalmente, también se ha decidido incluir en este estudio un posible biomarcador conductual en forma de una tarea de valoración afectiva de imágenes relacionadas con drogas. Los resultados obtenidos en el estudio indican la existencia de una asociación significativa entre el genotipo CC del SNP C385A del gen *FAAH* y el consumo de riesgo de alcohol durante los fines de semana en una muestra de jóvenes adultos, así como una correlación entre la valoración afectiva de imágenes y el nivel de consumo de alcohol, nicotina y cannabis.

1. ALCOHOL Y OTRAS DROGAS.

VARIANTES ESPECÍFICAS Y COMPARTIDAS EN LA ADICCIÓN

En esta Tesis Doctoral se ha focalizado en variantes genéticas de un solo nucleótido específicas para la adicción al alcohol. Sin embargo, los resultados de estudios de familias y gemelos indican que existen variantes genéticas compartidas por los diferentes tipos de adicciones (Bierut et al., 1998, 2011; Kendler et al., 2003; Merikangas et al., 1998; Tsuang et al., 1998). Por lo que, aunque en este trabajo únicamente se han presentado los datos respecto a los fenotipos relacionados con el alcohol, la revisión sistemática original incluyó también fenotipos relacionados con la adicción a la nicotina, al cannabis y a la cocaína (ver Bühler et al., under review). Esto ha permitido identificar también las principales variantes genéticas asociadas a cada una de las drogas y determinar si existen variantes comunes entre ellos. En los siguientes apartados se hará una breve descripción de los principales SNPs asociados a la adicción a nicotina, cannabis y cocaína hallados en la revisión.

1.1. SNPs asociados con fenotipos relacionados con la adicción a la nicotina

En la revisión sistemática se hallaron 435 SNPs marcadores de 124 genes más 62 SNPs no génicos. Similar a lo que se encontró en alcohol, únicamente 8 genes han sido asociados en 5 o más estudios, la mayoría pertenecientes a receptores nicotínicos. En la figura 23 se ilustra una sinapsis hipotética donde se indican las principales proteínas y correspondientes TopSNPs asociados con los fenotipos relacionados con la adicción a la nicotina.

1.1.1. Variantes en genes de receptores nicotínicos

La nicotina ejerce sus efectos fisiológicos en el organismo al unirse a receptores nicotínicos (nAChRs). Esto hace que los genes que codifican los nAChRs sean candidatos perfectos en el estudio de variantes genéticas implicadas en la adicción a la nicotina. La mayoría de las investigaciones en la genética a la adicción a la nicotina se han focalizado en el clúster genético *CHRNA5/CHRNA3/CHRNA4* donde se han encontrado diversas variantes asociadas a la adicción a la nicotina como también a una serie de enfermedades relacionadas con la conducta de fumar como cáncer de pulmón y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Bierut, 2010; Saccone et al., 2010; Wassenaar et al., 2011).

El SNP rs16969968 del gen *CHRNA5* es una de las variantes más frecuentemente asociadas a la adicción a la nicotina. Este polimorfismo no-sinónimo cambia el aminoácido aspartato (Asp) a asparagina (Asn) en la posición 398 en el bucle citoplasmático entre dominios transmembrana del

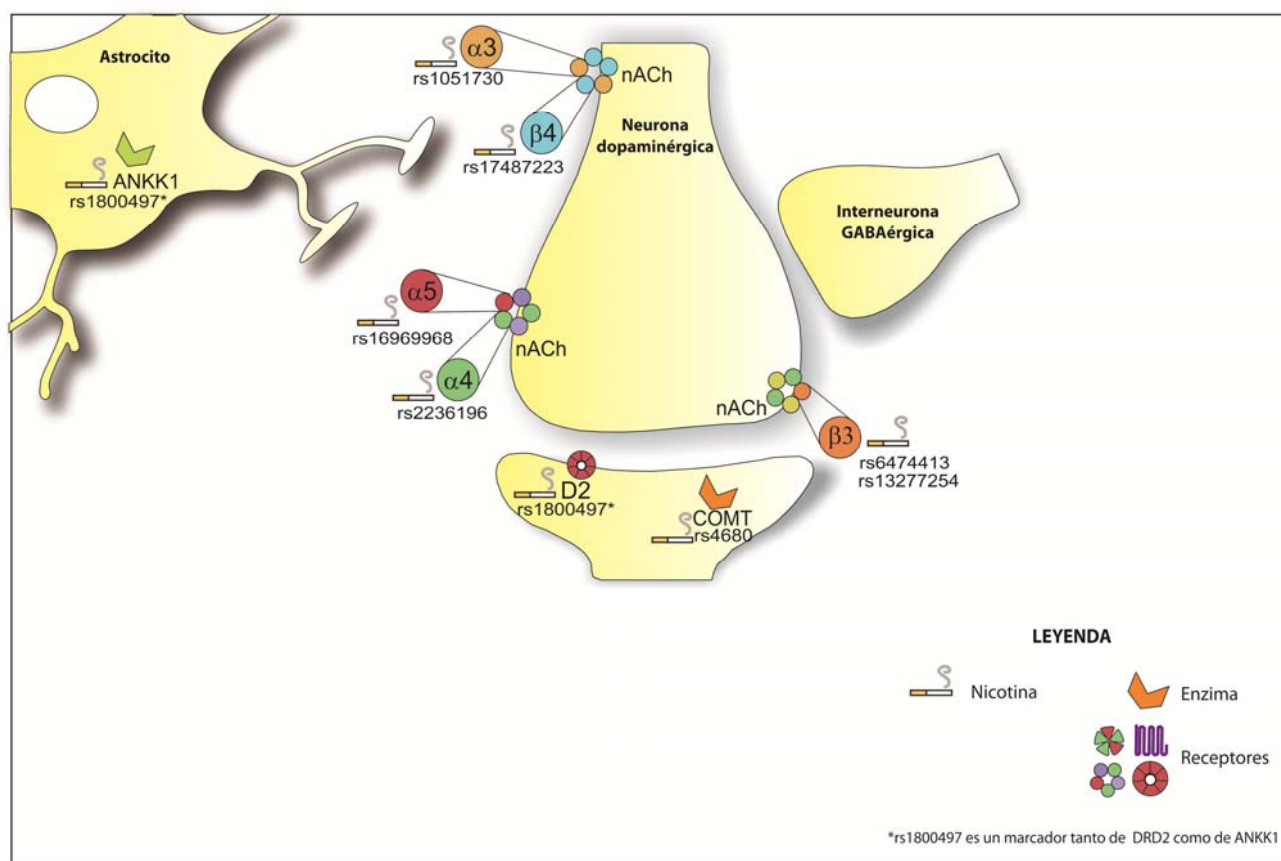


Figura 23. Principales receptores y enzimas, con sus correspondientes TopSNPs, relacionados con los fenotipos asociados a la adicción a la nicotina

receptor, siendo el aminoácido Asn el alelo de riesgo. Mientras que los portadores de una copia del alelo Asn muestran un incremento del 30% en el riesgo de desarrollar adicción a la nicotina, los portadores homocigóticos doblan dicho riesgo en comparación con los portadores del alelo Asp en homocigosis (Bierut et al., 2008). La frecuencia del alelo de riesgo es muy heterogénea en las diferentes poblaciones, siendo relativamente común en población Europea y del Medio Este (37-43%) pero raro o casi inexistente en población Africana, Asiática oriental y Americanos nativos (Bierut et al., 2008).

La funcionalidad biológica de este SNP sigue siendo objeto de estudio. Aunque no se han encontrado diferencias en la expresión genética de este receptor entre ambos alelos, los primeros estudios in vitro mostraron que en presencia del alelo Asn, la respuesta del receptor con la subunidad $\alpha 5$ a agonistas (p.e., epibatidina) se redujo significativamente en comparación con la presencia del alelo Asp (Bierut et al., 2008) por lo que parece que la variación afecta la funcionalidad sin afectar a la expresión. Sin embargo, se ha observado que los niveles de ARNm del *CHRNA5* se ven alterados por otros polimorfismos que actúan en la región *Cis*. En presencia de estos *Cis*-polimorfismos, el alelo Asn induce una reducción de la expresión del ARNm del *CHRNA5* en el córtex frontal (Wang et al., 2009). Además, estudios preclínicos con ratones carentes de la unidad $\alpha 5$ del receptor -

emulando así la inactividad del receptor similar a la inducida por el alelo Asn – indican que la pérdida de la función del receptor reduce significativamente la sensibilidad a los efectos adversos de la nicotina (Jackson et al., 2010). Este resultado ha sido corroborado por Fowler y cols (2011) mostrando que ratones carentes de $\alpha 5$ consumen más nicotina y tienen mayor motivación para buscar nicotina a mayores dosis que ratones *wild-type*.

El rs16969968 está altamente relacionado con otros dos SNPs que también han sido asociados con la dependencia a la nicotina: rs1051730 y rs17487223 (Bierut et al., 2008; Thorgeirsson et al., 2008). Sin embargo, el rs1051730 es una variante sinónima en el gen *CHRNA3* y el rs17487223 se localiza en la región intrónica del gen *CHRNA4*, por lo que ninguna de las dos variantes parecen tener una relevancia biológica en la adicción a la nicotina. Por ello, es probable que los efectos hallados se deban principalmente a su estrecha relación con el rs16969968.

Otro de los receptores nicotínicos principales asociados en la adicción a la nicotina es el *CHRNA4* con su TopSNP rs2236196. Hutchison y cols (2007) investigaron la relevancia biológica de este SNP *in vitro* y mostraron que, en comparación con el alelo C, el alelo T tenía una mayor actividad de la enzima luciferasa. Más allá, el genotipo TC exhibió una mayor unión al receptor en el núcleo accumbens en tejidos cerebrales humanos post-mortem. Los autores de este estudio determinaron que los portadores del genotipo TC tenían una mayor sensibilidad a los efectos agudos de la nicotina, mayor “rush”, mayores efectos fisiológicos subjetivos y mayores efectos cognitivos tras el consumo agudo de nicotina. Estos resultados indican que el rs2236196 causa probablemente cambios específicos en la proteína que provoca cambios en la sensibilidad del sistema nervioso central ante la estimulación colinérgica (Hutchison et al., 2007). Finalmente, también se han encontrado variantes del gen *CHRNA3* asociadas a la adicción a la nicotina, principalmente el rs13277254 y rs64744113 localizados “upstream” del gen cuyas implicaciones moleculares aún no han sido descartadas.

1.1.2. Variantes en los genes *ANKK1/DRD2*

Al igual que con el alcohol, la variante Taq1A del gen *ANKK1* se ha asociado frecuentemente con la adicción a la nicotina. Sin embargo, un reciente metaanálisis no encontró evidencias para una asociación entre el Taq1A y las conductas de fumar, incluida la iniciación, la continuación y el número de cigarrillos (Munafó et al., 2009), por lo que la relación entre Taq1A y adicción a la nicotina sigue siendo incierta.

1.1.3 Variantes en el gen *COMT*

La sensación de recompensa tras el consumo de tabaco está relacionada con un aumento de liberación de dopamina en el estriado (DeBiasi et al., 2011; Rice y Cragg, 2004). Los estudios indican que esta liberación de dopamina puede verse alterada por el polimorfismo rs4680 (Val158/118Met) por lo que es una variante genética frecuentemente explorada en los diferentes estudios sobre la genética de la adicción y otros trastornos psiquiátricos. Previamente ya se ha comentado la asociación entre el rs4680 y la adicción al alcohol (ver apartado 4.4 “*Variantes del gen catechol-o-metiltransferasa (COMT)*” del Estudio 1) y de la misma forma, varios estudios han encontrado una asociación entre este SNP y la adicción a la nicotina. Sin embargo, estas evidencias son parcialmente inconsistentes y contradictorias. Por un lado, el alelo Met (que reduce la actividad enzimática) ha demostrado estar significativamente asociado con la adicción a la nicotina (Beuten et al., 2006; Guo et al., 2007), la continuación y la gravedad del consumo de cigarrillos (Amstadter et al., 2009; Munafó et al., 2011; Shiels et al., 2004). Por el contrario, otra serie de estudios han determinado que la asociación con la adicción a la nicotina es con el alelo Val (que incrementa la actividad de la enzima). Así Enoch y cols. (2006) encontraron una sobrerrepresentación significativa del alelo Val en mujeres alcohólicas y fumadoras; y Nedic y cols (2010) y Tochigi y cols. (2007) encontraron asociaciones significativas entre el genotipo Val/Val con fumar y la gravedad del consumo de cigarrillos, respectivamente.

Diferentes autores han intentado explicar la asociación entre el alelo Met y fumar tabaco utilizando la llamada teoría de la liberación tónica y fásica de la dopamina (Grace, 2000). Así, Bilder y cols (2004) sugieren que el alelo Met incrementa el nivel tónico de dopamina intersináptica y reduce la liberación fásica en regiones cerebrales subcorticales. En consecuencia, en comparación con los portadores del alelo Val, los portadores del alelo Met tienen que fumar con mayor intensidad para alcanzar un nivel de liberación de dopamina similar a los portadores Val (Munafó et al., 2011). Esta hipótesis fue confirmada por estudios de neuroimagen que encontraron una mayor reducción del potencial de unión de dopamina (como medida indirecta de una mayor liberación de dopamina) después de fumar en portadores del genotipo Val/Val que en portadores del genotipo Met/Met (Brody et al., 2006). No obstante, estos resultados también pueden interpretarse para justificar la asociación entre el alelo Val y la adicción a la nicotina. Así, la menor concentración de dopamina en áreas frontocorticales y la mayor liberación de dopamina después de fumar facilitaría también mayores niveles de adicción a la nicotina en portadores del alelo Val (Brody et al., 2006; Colilla et al., 2005; Egan et al., 2001; Redden et al., 2005).

Finalmente, ciertos rasgos cognitivos y de personalidad también pueden contribuir a la asociación de ambos alelos a la adicción a la nicotina. El alelo Met, por un lado, ha sido

frecuentemente asociado con la responsividad al estrés, liberación excesiva de cortisol bajo estrés psychosocial, reducida resiliencia al estrés, reducida habilidad para extinguir miedo condicionado y mayor frecuencia de desarrollo de trastorno por estrés postraumático (Alexander et al., 2011; Kolassa et al., 2009; Lonsdorf et al., 2009; Mier et al., 2010). El fumar ha sido relacionado frecuentemente con el estrés, teniendo este un papel importante en todas las etapas del proceso de adicción (para una revisión, ver Richards et al., 2011) y por lo tanto la mayor vulnerabilidad al estrés incrementa la vulnerabilidad a la adicción en portadores Met. Por otro lado, el alelo Val ha sido relacionado con rasgos de personalidad implicados frecuentemente en la adicción tales como la búsqueda de novedad y de riesgo (Tsai et al., 2004).

En conclusión, los resultados indican que existe una asociación entre el rs4680 del gen *COMT* aunque los resultados acerca de su alelo de riesgo siguen siendo controvertidos.

1. 2. SNPs asociados con fenotipos relacionados con la adicción al cannabis

En comparación con los fenotipos relacionados con la adicción al alcohol y la nicotina, pocos estudios se han publicado en relación a la genética de la adicción al cannabis. En la revisión sistemática, solamente 2 genes han sido relacionados en más de un estudio con los fenotipos de adicción al cannabis. En la figura 24 se ilustra una sinapsis hipotética donde se indican las principales proteínas y correspondientes TopSNPs asociados con los fenotipos relacionados con la adicción al cannabis.

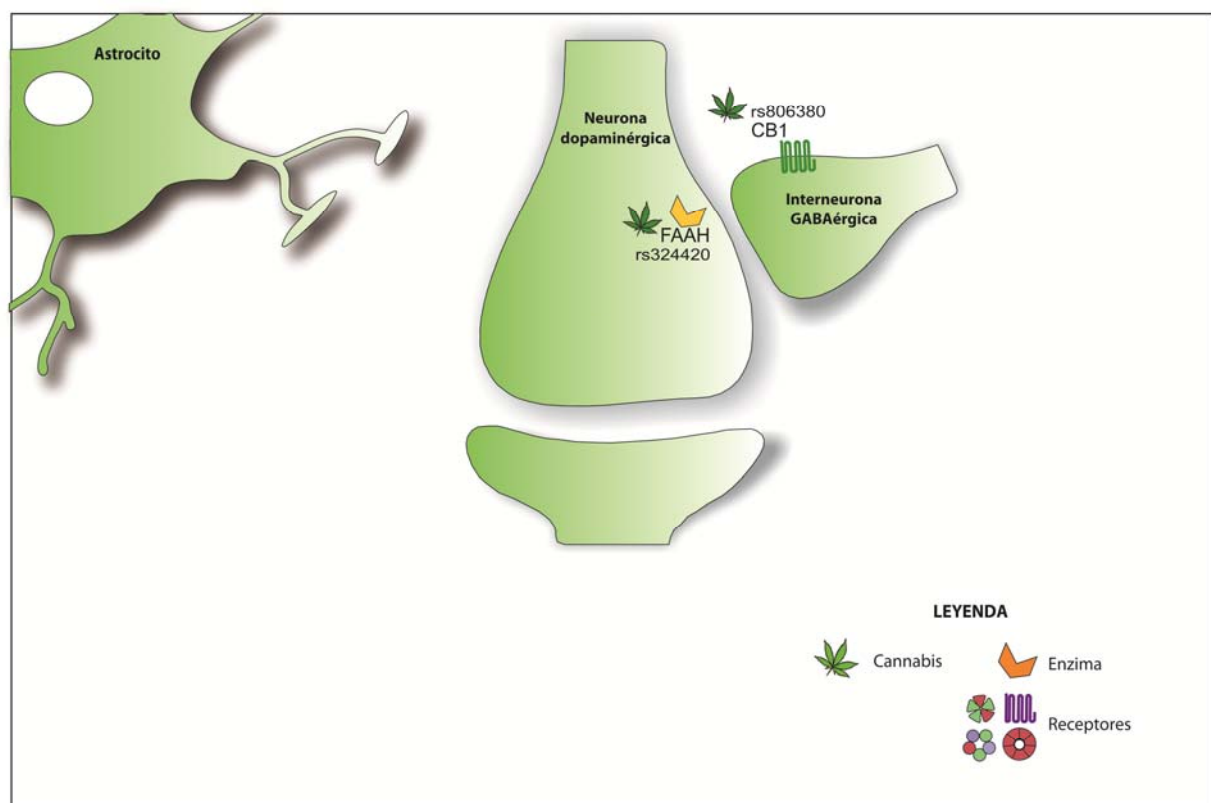


Figura 24. Principales receptores y enzimas, con sus correspondientes TopSNPs, relacionados con los fenotipos asociados a la adicción al cannabis

Los 2 SNPs principales asociados con los fenotipos relacionados con el cannabis se ubican en proteínas componentes del sistema endocannabinoide: el rs324420 del gen *FAAH* y el rs806380 del gen *CNR1*. Tanto el sistema endocannabinoide como el rs324420 en particular han sido extensamente descritos a lo largo de esta Tesis Doctoral por lo que a continuación únicamente se focalizará en una breve descripción del rs806380 del *CNR1*. Dicho SNP, localizado en la región intrónica 2 del gen *CNR1*, presenta un alelo con el nucleótido A y otro alelo con el nucleótido G. El alelo A ha sido asociado con síntomas de dependencia al cannabis tanto de forma individual como en combinación haplotípica con los SNPs rs6454674-rs806377-rs1049353 en una muestra de jóvenes de diferentes grupos étnicos (Hopfer et al., 2006) y con dependencia al cannabis en Europeos-Americanos (Agrawal et al., 2009b). Aunque a día de hoy aún no se ha descrito los mecanismos moleculares mediante los cuales el SNP afecta a la adicción al cannabis se especula que altera la transcripción génica y/o la estabilidad del ARNm (Chakrabarti & Baron-Cohen, 2011).

1. 3. SNPs asociados con fenotipos relacionados con la adicción a la cocaína

Al igual que para la adicción al cannabis, los estudios de asociación publicados relacionados con cocaína son pocos y han obtenido, hasta el día de hoy, pocos resultados concluyentes. Para esta droga de abuso únicamente 2 SNPs tienen resultados de asociación replicados en varios estudios: el rs806368 del gen *CNR1* y el rs16969968 del gen *CHRNA5*. En la figura 25 se ilustra una sinapsis hipotética donde se indican las principales proteínas y sus correspondientes TopSNPs asociados con los fenotipos relacionados con la adicción a la cocaína.

El rs806368 del gen *CNR1* ha sido asociado con la adicción a la cocaína en población Europeo-Americana y Áfrico-Americana, aunque los resultados en esta última población son más controvertidos (Clarke et al., 2013; Zou et al., 2009). Así, la asociación en Áfrico-Americanos solo mostraba significación nominal en algunos estudios de familias y casos-contrroles, o ninguna asociación, como en el caso del metaanálisis realizado por Clarke y cols. (2013). Al igual que ocurría con el rs806380 previamente comentado (ver apartado anterior), no se ha determinado aún cómo el rs806368 influye la adicción a la cocaína. No obstante, Clarke y cols (2013) dieron una explicación tentativa al sugerir que, dado que el SNP se alberga en una zona altamente conservada del gen, probablemente afecte a la estabilidad del ARNm, reduciendo así el ratio de traducción y dando lugar así a consecuencias biológicas que puedan influir la adicción a la cocaína.

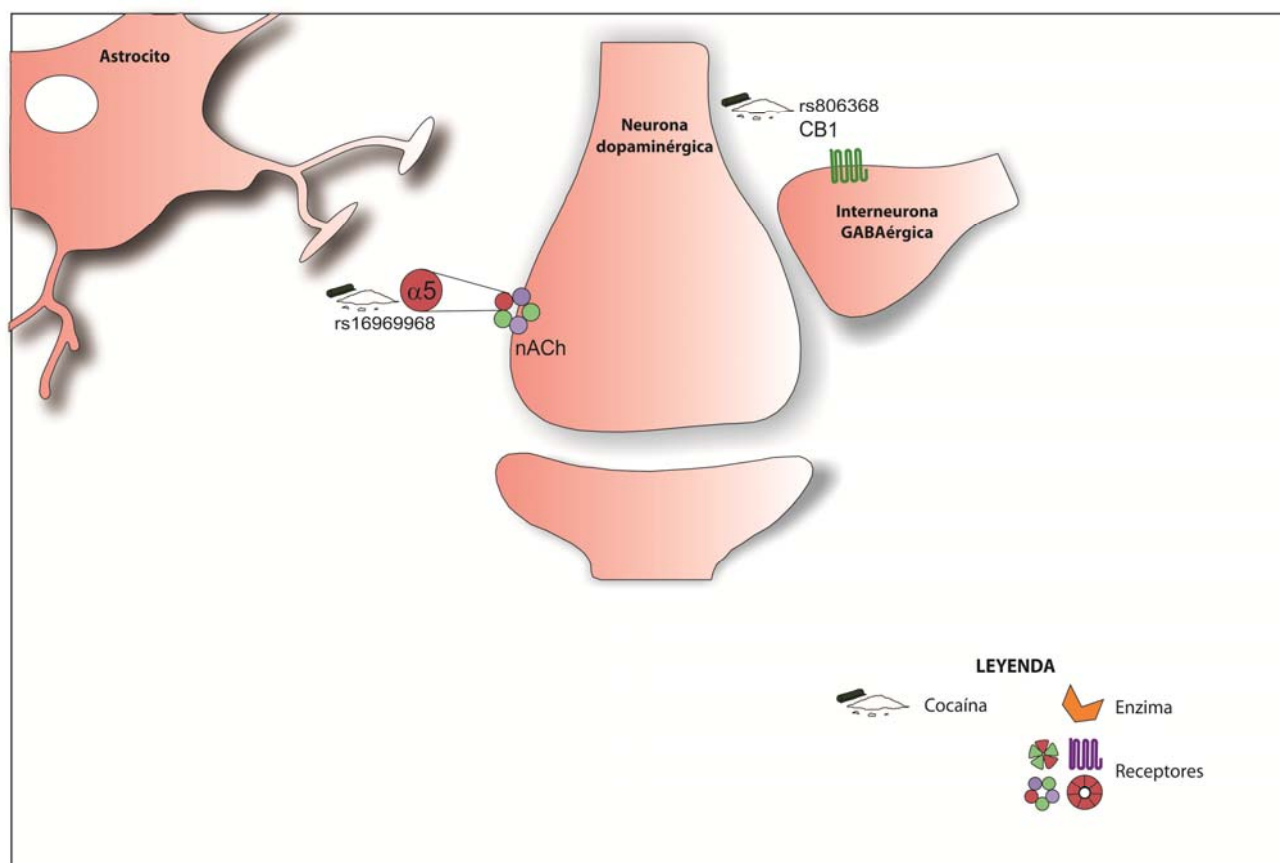


Figura 25. Principales receptores y enzimas, con sus correspondientes TopSNPs, relacionados con los fenotipos asociados a la adicción a la cocaína

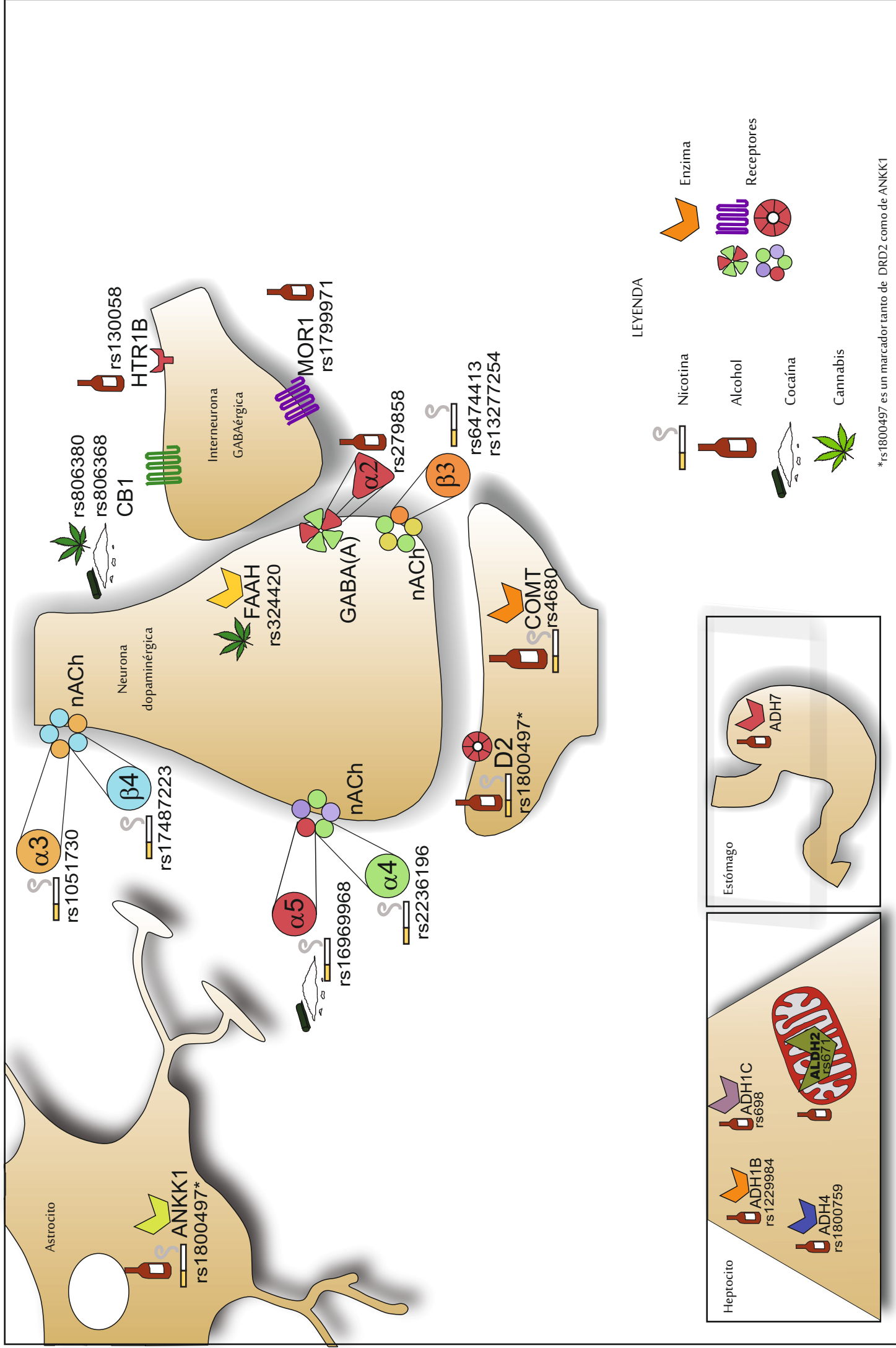
El rs16969968 ya ha sido previamente relacionado con la adicción a la nicotina y en el apartado 1.1.1 de esta Discusión General (*“Variantes en genes de receptores nicotínicos”*) ya se ha descrito sus características moleculares. En relación con la adicción a la cocaína, este SNP ha sido asociado por primera vez en el estudio de Saccone y cols. (2008) quienes encontraron una asociación entre un pequeño grupo de SNPs (incluido el rs16969968) en el clúster genético *CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4* y la adicción a la cocaína en una muestra de Europeos-Americanos y Áfrico-Americanos. En este mismo año, Gruzca y cols. (2008) demostraron la asociación entre el rs16969968 y la adicción a la cocaína en dos muestras independientes de Europeos-Americanos. Cabe destacar que el alelo A, el alelo de riesgo para nicotina, ha mostrado tener efectos protectores sobre la vulnerabilidad a la adicción a la cocaína encontrándose en mayor proporción en controles que en personas adictas a la cocaína. Estos resultados fueron replicados por Sherva y cols. (2010). Una posible explicación biológica para este efecto puede estar relacionada con la localización de los receptores nicotínicos en el sistema dopaminérgico mesolímbico. Las unidades $\alpha 5$ de los nAChRs están localizadas en neuronas dopaminérgicas excitatorias así como en neuronas GABAérgicas inhibitorias. En relación a la nicotina, la reducción de la funcionalidad del receptor inducida por el alelo A inhibiría la transmisión GABAérgica inducida por nicotina facilitando la respuesta dopaminérgica a la nicotina y aumentando así el riesgo a la adicción. Por otro lado, para cocaína, la

reducción de la funcionalidad de receptores nAChR localizados sobre neuronas dopaminérgicas puede reducir la respuesta de estas neuronas y reducir la vulnerabilidad a la adicción a la cocaína (Gruzca et al., 2008). Sin embargo, aún no se ha determinado la vía específica mediante la cual este SNP ejerce sobre la adicción a las drogas de abuso.

1. 4. SNPs comunes para el consumo de múltiples drogas de abuso

Tal como se ilustra en la figura 26, los datos obtenidos en la revisión sistemática han permitido determinar que la mayoría de variantes génicas están asociadas con más de un tipo de adicción. Particularmente en este estudio, las variantes génicas más compartidas entre adicciones son las relacionadas con el sistema catecolaminérgico (*DRD2/ANKK1* y *COMT*) que han sido asociadas con la adicción al alcohol y la nicotina. El descubrimiento de estas variantes compartidas permite además encontrar una explicación biológica a las politoxicomanías, presente en la población española con la misma frecuencia que el “monoconsumo” con un 44% vs. 40.7%, respectivamente (Encuesta domiciliaria sobre alcohol y drogas en España, EDADES, 2011-2012).

Una de las variantes compartidas es el SNP C385A (rs324420) que en la revisión sistemática ha mostrado ser una variante principal en la adicción al cannabis y en el estudio de asociación (ver Estudio 2) está asociada significativamente con el consumo de riesgo de alcohol. Dado que el sistema endocannabinoide es una conocida diana farmacológica tanto para el alcohol como el cannabis, no es de extrañar que cambios en la funcionalidad de cualquiera de sus componentes influya en los efectos del alcohol y del cannabis. De hecho, debido a la función moduladora del sistema endocannabinoide y su amplia distribución a lo largo de todo el sistema nervioso central es altamente probable que cambios moleculares inducidos por variantes genéticas causen un amplio abanico de fenotipos diferentes. Esto concuerda con los resultados obtenidos respecto a la asociación entre el C385A con trastornos de la conducta alimentaria (anorexia, bulimia y obesidad) y trastornos del estado de ánimo (trastorno bipolar y depresión) (Durand et al., 2008; Monteleone et al., 2009,2010; Müller et al., 2010). Más allá, estos efectos pleiotrópicos se observan también en los estudios que han podido establecer un vínculo entre el consumo de cannabis y/o alcohol y ciertos trastornos psiquiátricos como trastornos afectivos, trastornos de ansiedad y psicosis (Degenhardt et al., 2001; Radhakrishnan et al., 2014; Van Laar et al., 2007).



*rs1800497 es un marcador tanto de DRD2 como de ANKK1

Figura 26. Principales receptores y enzimas, con sus correspondientes TopSNPs relacionados con fenotipos asociados a la adicción al alcohol, nicotina, cannabis y cocaína

2. LA COMPLEJIDAD DE LA GENÉTICA DE LAS ADICCIONES

La figura 26 no solo ilustra que diferentes SNPs subyacen a distintos tipo de adicción, sino que también existen numerosas variantes (compartidas o específicas) que están relacionadas con un mismo fenotipo. De hecho se sabe que la heredabilidad de las enfermedades complejas y comunes, como las adicciones, no está determinada por una mutación en un único gen (como los trastornos mendelianos clásicos) sino por el efecto combinado de diferentes variantes genéticas comunes y con bajo efecto individual (Lander and Schork et al., 1994). Este efecto combinado puede ser de diferentes tipos. Por un lado, las evidencias indican que existe un efecto aditivo entre diferentes variantes de forma que el grado de vulnerabilidad a la enfermedad incrementa a modo que va aumentando el número de variantes de riesgo. Esto por ejemplo se ha comprobado en las variantes *ADH1B*2* y *ALDH2*2* y los efectos adversos tras el consumo de alcohol en población Asiática y Asiática-Americana. Los portadores que presentaban ambas variantes tenían más probabilidades de experimentar náuseas, vómitos y malestar general tras el consumo de alcohol que aquellas personas que solamente presentaban una de las dos variantes (Cook et al., 2005). También se han observado estos **efectos aditivos** entre el SNP C385A del gen *FAAH* y el rs2023239 del gen *CNR1* en la respuesta neural ante claves visuales relacionados con la marihuana, incrementándose dicha respuesta en áreas de recompensa del cerebro en portadores del genotipo CC del C385A y el alelo G del *CNR1* (Filbey et al., 2010).

Además de estos efectos aditivos, existen también **efectos interactivos** entre las variantes genéticas. Investigaciones han mostrado que los genes no actúan solos sino que interactúan constantemente entre ellos para dar lugar a fenómenos como la regulación génica, transducción de señales y creación de redes bioquímicas y vías fisiológicas (Greenspan, 2001; Moore, 2003). Por otro lado, estas interacciones permiten que ciertos genes modifiquen el fenotipo inducido por otros genes, resultando en diferencias en la penetrancia y la expresividad de algunas enfermedades. Estos llamados **efectos epistáticos** o interacciones gen-gen son considerados por algunos autores como la clave para entender la biología subyacente a las enfermedades complejas como la enfermedad de Alzheimer, diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer (Lobo, 2008). También se ha detectado que los factores epistáticos están implicados en diferentes trastornos neuropsiquiátricos como en los trastornos afectivos (Chiesa et al., 2013a; Maciukiewicz et al., 2014; Schott et al., 2014), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Segurado et al., 2011), y esquizofrenia (Chiesa et al., 2013b), entre otros. Aunque a día de hoy existen aún pocos estudios en relación a la epistasis en la adicción a las drogas de abuso, existen actualmente hallazgos prometedores. Así se ha reportado una relación epistática entre variantes de los receptores opioides kappa y mu (incluido el ya

comentado rs1799971 del *OPRM1*) y la adicción al alcohol y la heroína en población India oriental (Kumar et al., 2012), y por otro lado también entre variantes de los genes *CHRNA4*, *CHRNA2*, *BDNF*, and *NTRK2* con adicción a la nicotina en población Europea y Africa-Americana (Chen et al., 2014).

Más allá de los factores pleiotrópicos y epistáticos, la genética subyacente a la adicción a las drogas de abuso también implica **factores epigenéticos**, de forma que el fenotipo de la adicción se ve influenciado por interacciones entre componentes genéticos y ambientales (Nielson, 2012). Existe una importante cantidad de estudios que demuestran la existencia de cambios epigenéticos en personas adictas en forma de modificaciones en las colas de histonas y metilaciones de ADN que alteran la accesibilidad a los genes dentro de su estructura de la cromatina (Nielson, 2012). Sin embargo, a día de hoy no existen resultados concluyentes sobre si estos cambios epigenéticos tienen un papel cuasal en la adicción, incrementando la vulnerabilidad, o si estos cambios ocurren como resultado del uso de drogas de abuso, aunque los datos existentes apuntan a esta segunda opción.

Particularmente se ha observado que el alcohol induce cambios epigenéticos, tanto tras el consumo agudo como tras el consumo crónico, que incluyen acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinilación, ADN-ribosilación y sumoliación (Shukla et al., 2008). Estos cambios se han observado tanto en modelos animales como en humanos sobre todo en regiones cerebrales claves implicadas en la adicción como son el córtex prefrontal, amígdala, hipocampo y estriado, pero también en tejidos periféricos como el hígado (Lieber et al., 2008; Manzardo et al., 2012; Pascual et al., 2011; Ponomarev et al., 2012; You et al., 2008; Zhou et al., 2011).

Existen por lo tanto múltiples factores que añaden niveles de complejidad a la genética de las adicciones más allá de la mera influencia directa de una variante genética sobre el fenotipo. Esta complejidad se ve acentuada por la existencia de variantes genéticas raras (en comparación con las variantes comunes o polimorfismos tratados hasta ahora en este trabajo, (ver apartado 4.4.4 “*Variantes raras vs. Variantes comunes y la heredabilidad perdida de la adicción*” de la Introducción) que algunos autores también consideran como elementos claves de la base genética de las enfermedades comunes y complejas, como las adicciones (Frazer et al., 2009; MacClellan & King, 2010; Wang et al., 2014). De hecho, gracias al desarrollo de nuevos métodos de secuenciación, se han podido determinar asociaciones entre variantes raras y la adicción a la nicotina (Wessel et al., 2010; Xie et al., 2011), al alcohol (Zuo et al., 2013) y a opioides (Xie et al., 2013) por lo que indudablemente las variantes raras también deben ser tomadas en cuenta.

Una de las consecuencias de esta enorme complejidad genética de los trastornos adictivos es la **dificultad en la replicación** de resultados de estudios de asociación genética. Como también se ha podido comprobar en el Estudio 1, el ratio de replicación es muy bajo ya que de los 910 SNPs

encontrados como significativamente asociados en los 210 estudios incluidos en la revisión sistemática con fenotipos de alcohol, únicamente 11 forman parte de los TopSNPs. Otras revisiones y meta-análisis han encontrado este mismo patrón, como por ejemplo el publicado por Hirschhorn et al., (2002) quienes determinaron que de 166 estudios de asociación incluidos en su meta-análisis solamente 6 pudieron ser confirmados por estudios de replicación fiables. A parte de los factores pleiotrópicos, epistáticos, epigenéticos y demás factores que incrementan de por sí la complejidad de replicación, los problemas de replicación también son frecuentemente debidos a problemas metodológicos como resultados falsos-negativos/falsos-positivos, uso de pruebas estadísticas inapropiadas, tamaños de muestra demasiado pequeños con potencias estadísticas insuficientes o a la gran heterogeneidad de definiciones existentes de un mismo fenotipo (Chanock et al., 2007; Colhoun et al., 2003; Green et al., 2009). Así, por ejemplo, el diagnóstico de adicción al alcohol puede realizarse en base a criterios DSM, CIE, criterios Fighner o puntuaciones obtenidas en cuestionarios como el Cuestionario de Autodiagnóstico sobre Riesgos en el Uso de Alcohol (Saunders et al., 1993). Por otro lado, cabe destacar que los SNPs más frecuentemente replicados en el Estudio 1, son aquellos que han mostrado tener **relevancia biológica**, es decir, que causan un cambio en la proteína codificada y alteran de esta forma su funcionamiento normal. De hecho, en comparación con otro tipo de SNPs, estos SNPs no-sinónimos (ver Tabla 3 en apartado 4.2. *“Marcadores o variantes genéticas relacionadas con la adicción a las drogas de abuso”* de la Introducción) son los que tienen la mayor probabilidad de impactar en el fenotipo (Ramensky et al., 2002). Sunayev y cols (2000) estimaron que aproximadamente el 20% de SNPs no sinónimos en humanos dañan la proteína, de forma que el genotipo humano medio presenta aproximadamente 2000 SNPs potencialmente perjudiciales. Por lo tanto, relevancia biológica parece ser por lo tanto un asunto clave en las variantes asociadas con la adicción.

3. PERSPECTIVAS FUTURAS EN LA GENÉTICA DE LA ADICCIÓN A LAS DROGAS DE ABUSO

En esta discusión general se ha querido hacer énfasis en los múltiples niveles de complejidad que presenta la base genética de las adicciones y que la heredabilidad aún desaparecida probablemente se esconda entre y en cualquiera de estos niveles. Esta complejidad implica también una gran heterogeneidad interindividual en este tipo de trastornos debido a la presencia de ciertas variantes raras y fenómenos epistáticos muchas veces no compartidos por diferentes individuos. Así, tal como indican McClelland y King (2010) *“Las enfermedades humanas complejas son amplias colecciones de condiciones individuales raras, incluso privadas”* (Traducido de McClelland & King, 2010). Si esto es cierto, quizá la finalidad última de los estudios genéticos debería ser la identificación de las vías y procesos biológicos claves en la adicción a las drogas de abuso ya que, al fin y al cabo, todas las causas específicas genéticas (variantes comunes, raras, efectos epistáticos y epigenéticos) afectarán a estos procesos. Esta perspectiva enfatiza por lo tanto la utilidad de los endofenotipos (ver apartado 4.1.2. *“Los endofenotipos en la búsqueda de nuevos marcadores genéticos”* de la Introducción), al considerarse un reflejo de la fisiopatología subyacente a la enfermedad (Hoenicka et al, 2011).

Estudios futuros deberían por lo tanto ampliar el foco sobre la relevancia biológica de los resultados de asociación, averiguando las consecuencias moleculares de estas variaciones y poder así determinar dianas terapéuticas potenciales concretas para los trastornos adictivos. Un abordaje interesante para conseguir estos objetivos sería utilizar estudios translacionales “reversos”, es decir, identificar en modelos animales variantes genéticas homólogas a variaciones previamente asociadas con la adicción en humanos y estudiar así sus consecuencias bioquímicas. Como se ha comentado previamente en la discusión del estudio 2, esto sería uno de los siguientes pasos a realizar en el estudio del SNP C385A y su implicación con la adicción al alcohol y otras drogas.

BIBLIOGRAFÍA DE LA DISCUSIÓN GENERAL

- Agrawal A, Wetherill L, Dick DM, Xuei X, Hinrichs A, Hesselbrock V, Kramer J, Nurnberger JI Jr, Schuckit M, Bierut LJ, Edenberg HJ, Foroud T (2009b). Evidence for association between polymorphisms in the cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene and cannabis dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 150B:736-40.
- Alexander N, Osinsky R, Mueller E, Schmitz A, Guenther S, Kuepper Y, Hennig J (2011) Genetic variants within the dopaminergic system interact to modulate endocrine stress reactivity and recovery. *Behav Brain Res* 216:53-8.
- Amstadter AB, Nugent NR, Koenen KC, Ruggiero KJ, Acierno R, Galea S, Kilpatrick DG, Gelernter J (2009) Association between COMT, PTSD, and increased smoking following hurricane exposure in an epidemiologic sample. *Psychiatry* 72:360-9.
- Ball D (2008) Addiction science and its genetics. *Addiction* 103:360-7.
- Beuten J, Payne TJ, Ma JZ, Li MD (2006) Significant association of catechol-O-methyltransferase (COMT) haplotypes with nicotine dependence in male and female smokers of two ethnic populations. *Neuropsychopharmacology* 31:675-84.
- Bierut LJ (2010) Convergence of genetic findings for nicotine dependence and smoking related diseases with chromosome 15q24-25. *Trends Pharmacol Sci* 31:46-51.
- Bierut LJ (2011) Genetic vulnerability and susceptibility to substance dependence. *Neuron* 69(4), 618-627.
- Bierut LJ, Dinwiddie SH, Begleiter H, Crowe RR, Hesselbrock V, Nurnberger JI et al. (1998) Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Archives of general psychiatry* 55(11):982-988.
- Bierut LJ, Stitzel JA, Wang JC, Hinrichs AL, Grucza RA, Xuei X, Saccone NL, et al. (2008) Variants in nicotinic receptors and risk for nicotine dependence. *Am J Psychiatry* 165:1163-71.
- Bilder RM, Volavka J, Lachman HM, Grace AA (2004). The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 29:1943-61.

- Bühler KM, Giné E, Echeverry-Alzate V, Calleja-Conde J, López-Moreno JA (2014). Common single nucleotide variants underlying drug addiction: more than a decade of research. Under review.
- Brody AL, Mandelkern MA, Olmstead RE, Scheibal D, Hahn E, Shiraga S, Zamora-Paja E, Farahi J, Saxena S, London ED, McCracken JT (2006) Gene variants of brain dopamine pathways and smoking-induced dopamine release in the ventral caudate/nucleus accumbens. *Arch Gen Psychiatry* 63:808-16.
- Chakrabarti B, Baron-Cohen S (2011) Variation in the human Cannabinoid Receptor (CNR1) gene modulates gaze duration for happy faces. *Molecular autism* 2(1):10.
- Chanock SJ, Manolio T, Boehnke M, Boerwinkle E, Hunter DJ, Thomas G, et al. (2007) Replicating genotype–phenotype associations. *Nature* 447(7145): 655-660.
- Chen GB, Liu N, Klimentidis YC, Zhu X, Zhi D, Wang X, Lou XY (2014) A unified GMDR method for detecting gene–gene interactions in family and unrelated samples with application to nicotine dependence. *Human genetics* 133(2): 139-150.
- Chiesa A, Lia L, Han C, Lee SJ, Pae CU, Serretti A (2013) Investigation of Epistasis Between DAOA and 5HTR1A Variants on Clinical Outcomes in Patients with Schizophrenia. *Genetic testing and molecular biomarkers* 17(6): 504-507.
- Chiesa A, Lia L, Lia C, Lee SJ, Han C, Patkar AA et al (2013) Investigation of possible epistatic interactions between GRIA2 and GRIA4 variants on clinical outcomes in patients with major depressive disorder. *Journal of International Medical Research* 41(3): 809-815.
- Clarke TK, Bloch PJ, Ambrose-Lanci LM, Doyle GA, Ferraro TN, Berrettini WH et al. (2013) Further evidence for association between genetic variants in the cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene and cocaine dependence: Confirmation in an independent sample and meta-analysis. *Addiction biology* 18(4): 702.
- Clarke TK, Bloch PJ, Ambrose-Lanci LM, Ferraro TN, Berrettini WH, Kampman KM, Dackis CA, Pettinati HM, O'Brien CP, Oslin DW, Lohoff FW (2013). Further evidence for association of polymorphisms in the CNR1 gene with cocaine addiction: confirmation in an independent sample and meta-analysis. *Addict Biol* 18:702-8.
- Colhoun HM, McKeigue PM, Smith GD (2003) Problems of reporting genetic associations with complex outcomes. *The Lancet* 361(9360): 865-872.
- Colilla S, Lerman C, Shields PG, Jepson C, Rukstalis M, Berlin J, DeMichele A, Bunin G, Strom BL, Rebbeck TR (2005) Association of catechol-O-methyltransferase with smoking cessation in two independent studies of women. *Pharmacogenet Genomics* 15:393-8.

- Cook TA, Luczak SE, Shea SH, Ehlers CL, Carr LG, Wall TL (2005) Associations of ALDH2 and ADH1B genotypes with response to alcohol in Asian Americans. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 66(2): 196.
- De Biasi M, Dani JA (2011). Reward, addiction, withdrawal to nicotine. *Annu Rev Neurosci* 34:105-30.
- Degenhardt L, Hall W, Lynskey M (2001) Alcohol, cannabis and tobacco use among Australians: a comparison of their associations with other drug use and use disorders, affective and anxiety disorders, and psychosis. *Addiction* 96(11): 1603-1614.
- Duaux E, Krebs MO, Loo H, Poirier MF (2000) Genetic vulnerability to drug abuse. *Eur Psychiatry* 15:109-14.
- Durand, E., Lecoecur, C., Delplanque, J., Benzinou, M., Degraeve, F., Boutin, P et al (2008) Evaluating the association of FAAH common gene variation with childhood, adult severe obesity and type 2 diabetes in the French population. *Obesity facts* 1(6): 305-309.
- Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR (2001) Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:6917-22.
- Enoch MA, Waheed JF, Harris CR, Albaugh B, Goldman D (2006). Sex differences in the influence of COMT Val158Met on alcoholism and smoking in plains can Indians. *Alcohol Clin Exp Res* 30:399-406.
- Filbey FM, Schacht JP, Myers US, Chavez RS, Hutchison KE (2010) Individual and additive effects of the CNR1 and FAAH genes on brain response to marijuana cues. *Neuropsychopharmacology* 35:967-75.
- Fowler CD, Lu Q, Johnson PM, Marks MJ, Kenny PJ (2011) Habenular $\alpha 5$ nicotinic receptor subunit signaling controls nicotine intake. *Nature* 471:597-601.
- Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ (2009) Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nature Reviews Genetics* 10(4): 241-251.
- Grace AA (2000) The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. *Addiction* 95 Suppl 2:S119-28.
- Greene CS, Penrod NM, Williams SM, Moore JH (2009) Failure to replicate a genetic association may provide important clues about genetic architecture. *PLoS One* 4:e5639
- Greenspan RJ (2001) The flexible genome. *Nature Reviews Genetics* 2: 383–387.

- Gruza RA, Wang JC, Stitzel JA, Hinrichs AL, Saccone SF, Saccone NL, Bucholz KK, et al. (2008) A risk allele for nicotine dependence in CHRNA5 is a protective allele for cocaine dependence. *Biol Psychiatry* 64:922-9.
- Guo S, Chen da F, Zhou DF, Sun HQ, Wu GY, Haile CN, Kosten TA, Kosten TR, Zhang XY (2007) Association of functional catechol O-methyl transferase (COMT) Val108Met polymorphism with smoking severity and age of smoking initiation in Chinese male smokers. *Psychopharmacology* 190:449-56.
- Hirschhorn JN, Lohmueller K, Byrne E, Hirschhorn K (2002) A comprehensive review of genetic association studies. *Genetics in Medicine* 4(2): 45-61.
- Hoenicka. J, Ponce G, Rubio G, Jiménez-Arriero M.A (2011). Aspectos genéticos de las drogodependencias. En Bobes J, Casas M, Gutiérrez M (Eds.), *Manual de Trastornos Adictivos, 2º Edición*. Madrid:Enfoque Editorial, S.C. Disponible en: http://www.adamedfarma.es/wp-content/uploads/2012/02/doc_productos/d_pro_44_87.pdf
- Hopfer CJ, Young SE, Purcell S, Crowley TJ, Stallings MC, Corley RP, Rhee SH, Smolen A, Krauter K, Hewitt JK, Ehringer MA (2006) Cannabis receptor haplotype associated with fewer cannabis dependence symptoms in adolescents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141B:895-901.
- Hutchison KE, Allen DL, Filbey FM, Jepson C, Lerman C, Benowitz NL, Stitzel J, Bryan A, McGeary J, Haughey HM (2007) CHRNA4 and tobacco dependence: from gene regulation to treatment outcome. *Arch Gen Psychiatry* 64:1078-86.
- Jackson KJ, Marks MJ, Vann RE, Chen X, Gamage TF, Warner JA, Damaj MI (2010). Role of alpha5 nicotinic acetylcholine receptors in pharmacological and behavioral effects of nicotine in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 334:137-46.
- Kendler KS, Prescott CA, Myers J, Neale MC (2003) The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. *Archives of general psychiatry*, 60(9): 929-937.
- Kolassa IT, Kolassa S, Ertl V, Papassotiropoulos A, De Quervain DJ (2010) The risk of posttraumatic stress disorder after trauma depends on traumatic load and the catechol-o-methyltransferase Val(158)Met polymorphism. *Biol Psychiatry* 67:304-8.
- Kumar D, Chakraborty J, Das S (2012) Epistatic effects between variants of kappa-opioid receptor gene and A118G of mu-opioid receptor gene increase susceptibility to addiction in Indian population. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 36(2): 225-230.
- Lander ES, Schork NJ (1994) Genetic dissection of complex traits. *Science* 265:2037-48.

- Lieber CS, Leo MA, Wang X, DeCarli LM (2008) Alcohol alters hepatic FoxO1, p53, and mitochondrial SIRT5 deacetylation function. *Biochemical and biophysical research communications* 373(2): 246-252.
- Lobo I (2008) Epistasis: Gene interaction and the phenotypic expression of complex diseases like Alzheimer's. *Nature Education* 1(1): 180.
- Lonsdorf TB, Weike AI, Nikamo P, Schalling M, Hamm AO, Ohman A (2009) Genetic gating of human fear learning and extinction: possible implications for gene-environment interaction in anxiety disorder. *Psychol Sci* 20:198-206.
- Maciukiewicz M, Dmitrzak-Weglarz M, Pawlak J, Leszczynska-Rodziewicz A, Zaremba D, Skibinska M, Hauser J (2014) Analysis of genetic association and epistasis interactions between circadian clock genes and symptom dimensions of bipolar affective disorder. *Chronobiology international* (0): 1-9.
- Manzardo AM, Henkhaus RS, Butler MG (2012) Global DNA promoter methylation in frontal cortex of alcoholics and controls. *Gene* 498(1): 5-12.
- McClellan J, King MC (2010) Genetic heterogeneity in human disease. *Cell* 141(2): 210-217.
- Wang S, Yang Z, Ma JZ, Payne TJ, Li MD (2014) Introduction to Deep Sequencing and Its Application to Drug Addiction Research with a Focus on Rare Variants. *Mol Neurobiol* 49:601-14.
- Merikangas KR, Stolar M, Stevens DE, Goulet J, Preisig MA, Fenton B et al. (1998) Familial transmission of substance use disorders. *Archives of general psychiatry* 55(11):973-979.
- Mier D, Kirsch P, Meyer-Lindenberg A (2010) Neural substrates of pleiotropic action of genetic variation in COMT: a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 15:918-27.
- Monteleone, P., Bifulco, M., Di Filippo, C., Gazzo, P., Canestrelli, B., Monteleone, F et al (2009) Association of CNR1 and FAAH endocannabinoid gene polymorphisms with anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence for synergistic effects. *Genes, Brain and Behavior* 8(7): 728-732.
- Monteleone, P., Bifulco, M., Maina, G., Tortorella, A., Gazzo, P., Proto, M. C et al (2010) Investigation of CNR1 and FAAH endocannabinoid gene polymorphisms in bipolar disorder and major depression. *Pharmacological Research* 61(5): 400-404.
- Moore JH (2003) The ubiquitous nature of epistasis in determining susceptibility to common human diseases. *Human Heredity* 56: 73–82.

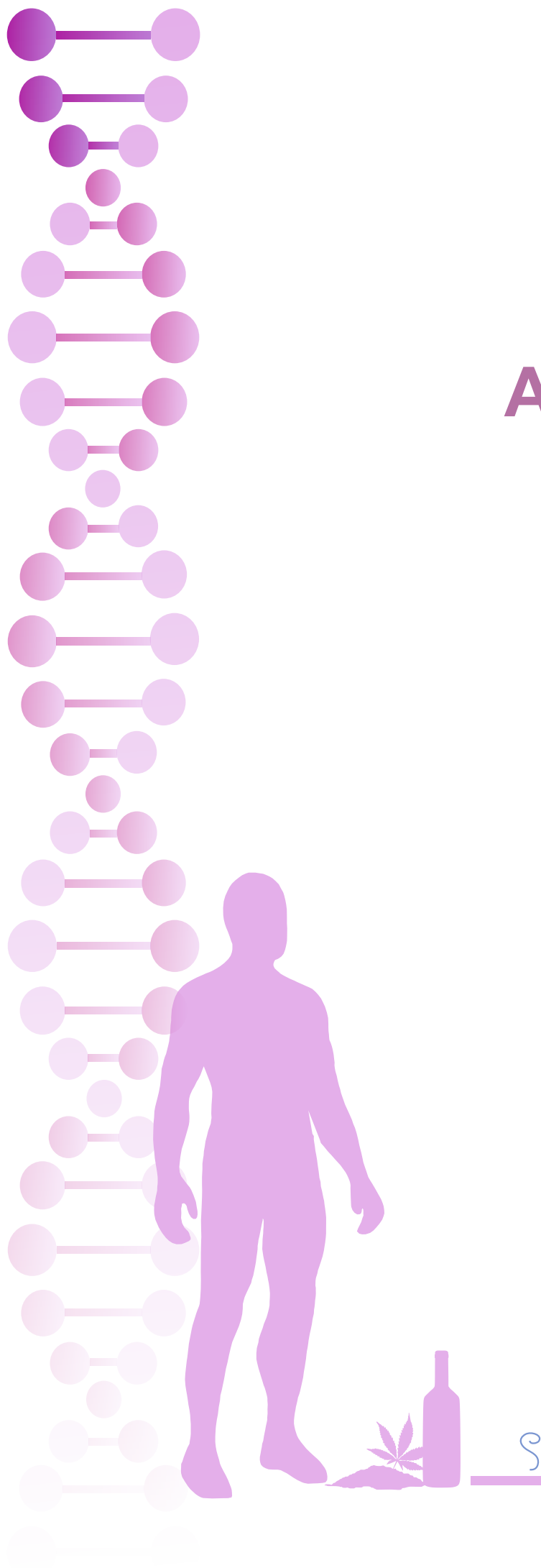
- Müller, T. D., Brönner, G., Wandolski, M., Carrie, J., Nguyen, T. T., Greene, B. H (2010) Mutation screen and association studies for the fatty acid amide hydrolase (FAAH) gene and early onset and adult obesity. *BMC medical genetics* 11(1): 2.
- Munafò MR, Freathy RM, Ring SM, St Pourcain B, Smith GD (2011) Association of COMT Val(108/158)Met genotype and cigarette smoking in pregnant women. *Nicotine Tob Res* 13:55-63.
- Munafò MR, Timpson NJ, David SP, Ebrahim S, Lawlor DA (2009) Association of the DRD2 gene Taq1A polymorphism and smoking behavior: a meta-analysis and new data. *Nicotine Tob Res* 11:64-76.
- Nedic G, Nikolac M, Borovecki F, Hajnsek S, Muck-Seler D, Pivac N (2010) Association study of a functional catechol-O-methyltransferase polymorphism and smoking in healthy Caucasian subjects. *Neurosci Lett* 473:216-9.
- Nielsen DA, Utrankar A, Reyes JA, Simons DD, Kosten TR (2012) Epigenetics of drug abuse: predisposition or response. *Pharmacogenomics* 13(10): 1149-1160.
- Plan Nacional Sobre Drogas (2013). Encuesta domiciliaria sobre alcohol y drogas en España (EDADES). Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e igualdad. Madrid, España. Disponible en <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/EDADES2011.pdf>
- Pascual M, Baliño P, Alfonso-Loeches S, Aragón CM, Guerri C (2011) Impact of TLR4 on behavioral and cognitive dysfunctions associated with alcohol-induced neuroinflammatory damage. *Brain, behavior, and immunity* 25: S80-S91.
- Ponomarev I, Wang S, Zhang L, Harris RA, Mayfield RD (2012) Gene coexpression networks in human brain identify epigenetic modifications in alcohol dependence. *The Journal of Neuroscience* 32(5): 1884-1897.
- Radhakrishnan R, Wilkinson ST, D'Souza DC (2014) Gone to Pot—A Review of the Association between Cannabis and Psychosis. *Frontiers in Psychiatry* 5.
- Ramensky V, Bork P, Sunyaev S (2002) Human non synonymous SNPs: server and survey. *Nucleic acids research* 30(17): 3894-3900.
- Redden DT, Shields PG, Epstein L, Wileyto EP, Zakharkin SO, Allison DB, Lerman C (2005) Catechol-O-methyl-transferase functional polymorphism and nicotine dependence: an evaluation of nonreplicated results. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14:1384-9.
- Rice ME, Cragg SJ (2004). Nicotine amplifies reward-related dopamine signals in striatum. *Nat Neurosci* 7:583-4.

- Richards JM, Stipelman BA, Bornovalova MA, Daughters SB, Sinha R, Lejuez CW (2011) Biological mechanisms underlying the relationship between stress and smoking: state of the science and directions for future work. *Biol Psychol* 88:1-12.
- Saccone NL, Culverhouse RC, Schwantes-An TH, Cannon DS, Chen X, Cichon S, Giegling I, et al. (2010) Multiple independent loci at chromosome 15q25.1 affect smoking quantity: a meta-analysis and comparison with lung cancer and COPD. *PLoS Genet* 6(8).
- Saccone NL, Saccone SF, Goate AM, Grucza RA, Hinrichs AL, Rice JP, Bierut LJ (2008) In search of causal variants: refining disease association signals using cross-population contrasts. *BMC Genet* 9:58.
- Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, Grant M (1993) Development of the alcohol use disorders identification test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. *Addiction* 88(6): 791-804.
- Schott BH, Assmann A, Schmierer P, Soch J, Erk S, Garbusow M, Mohnke S, et al. (2014) Epistatic interaction of genetic depression risk variants in the human subgenual cingulate cortex during memory encoding. *Transl Psychiatry* 18;4:e372.
- Sherva R, Kranzler HR, Yu Y, Logue MW, Poling J, Arias AJ, Anton RF, Oslin D, Farrer LA, Gelernter J (2010) Variation in nicotinic acetylcholine receptor genes is associated with multiple substance dependence phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 35:1921-31.
- Shiels MS, Huang HY, Hoffman SC, Shugart YY, Bolton JH, Platz EA, Helzlsouer KJ, Alberg AJ (2008) A community-based study of cigarette smoking behavior in relation to variation in three genes involved in dopamine metabolism: Catechol-O-methyltransferase (COMT), dopamine beta-hydroxylase (DBH) and monoamine oxidase-A (MAO-A). *Prev Med* 47:116-22.
- Shukla SD, Velazquez J, French SW, Lu SC, Ticku MK, Zakhari S (2008) Emerging role of epigenetics in the actions of alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 32(9): 1525-1534.
- Sunyaev S, Ramensky V, Bork P (2000) Towards a structural basis of human non-synonymous single nucleotide polymorphisms. *Trends in Genetics* 16(5):198-200.
- Segurado R, Bellgrove MA, Manconi F, Gill M, Hawi Z (2011) Epistasis between neurochemical gene polymorphisms and risk for ADHD. *European Journal of Human Genetics* 19(5): 577-582.
- Thorgeirsson TE, Stefansson K (2008) Genetics of smoking behavior and its consequences: the role of nicotinic acetylcholine receptors. *Biol Psychiatry* 64:919-21.

- Tochigi M, Suzuki K, Kato C, Otowa T, Hibino H, Umekage T, Kato N, Sasaki T (2007) Association study of monoamine oxidase and catechol-O-methyltransferase genes with smoking behavior. *Pharmacogenet Genomics* 17:867-72.
- Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW, Chen TJ (2004) Association study of catechol-O-methyltransferase gene and dopamine D4 receptor gene polymorphisms and personality traits in healthy young chinese females. *Neuropsychobiology* 50:153-6.
- Tsuang MT, Lyons MJ, Meyer JM, Doyle T, Eisen SA, Goldberg J, et al. (1998) Co-occurrence of abuse of different drugs in men: the role of drug-specific and shared vulnerabilities. *Archives of general psychiatry* 55(11):967-972.
- Van Laar M, Van Dorsselaer S, Monshouwer K, De Graaf R (2007) Does cannabis use predict the first incidence of mood and anxiety disorders in the adult population?. *Addiction* 102(8): 1251-1260.
- Wassenaar CA, Dong Q, Wei Q, Amos CI, Spitz MR, Tyndale RF (2011) Relationship between CYP2A6 and CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 variation and smoking behaviors and lung cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 103:1342-6.
- Wang JC, Cruchaga C, Saccone NL, Bertelsen S, Liu P, Budde JP, Duan W, et al. (2009) Risk for nicotine dependence and lung cancer is conferred by mRNA expression levels and amino acid change in CHRNA5. *Hum Mol Genet* 18:3125-35.
- Wessel J, McDonald SM, Hinds DA, Stokowski RP, Javitz HS, Kennemer M, et al. (2010) Resequencing of nicotinic acetylcholine receptor genes and association of common and rare variants with the Fagerström test for nicotine dependence. *Neuropsychopharmacology* 35(12): 2392-2402.
- Xie P, Kranzler HR, Krauthammer M, Cosgrove KP, Oslin D, Anton RF et al. (2011) Rare nonsynonymous variants in alpha-4 nicotinic acetylcholine receptor gene protect against nicotine dependence. *Biological psychiatry* 70(6): 528-536.
- Xie P, Kranzler HR, Krystal JH, Farrer LA, Zhao H, Gelernter J (2013) Deep resequencing of 17 glutamate system genes identifies rare variants in DISC1 and GRIN2B affecting risk of opioid dependence. *Addiction biology*. doi: 10.1111/adb.12072. [Epub ahead of print]
- You M, Cao Q, Liang X, Ajmo JM, Ness GC (2008) Mammalian sirtuin 1 is involved in the protective action of dietary saturated fat against alcoholic fatty liver in mice. *The Journal of nutrition* 138(3): 497-501.
- Zhou Z, Yuan Q, Mash DC, Goldman D (2011). Substance-specific and shared transcription and epigenetic changes in the human hippocampus chronically exposed to cocaine and alcohol. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(16): 6626-6631.

- Zuo L, Kranzler HR, Luo X, Yang BZ, Weiss R, Brady K (2009) Interaction between two independent CNR1 variants increases risk for cocaine dependence in European Americans: a replication study in family-based sample and population-based sample. *Neuropsychopharmacology* 34(6): 1504-1513.
- Zuo, L, Zhang H, Malison RT, Li CSR, Zhang XY, Wang F et al. (2013) Rare ADH variant constellations are specific for alcohol dependence. *Alcohol and alcoholism* 48(1): 9-14.

ANEXOS



ANEXO 1.
CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA
PRUEBAS PSICOFISIOLÓGICAS Y CONDUCTUALES

CODIGO:

DIA:

HORA:

EXPERIMENTADOR:

NOMBRE Y APELLIDOS:

DOMICILIO DURANTE EL CURSO:

DOMICILIO PERMANENTE (si es distinto):

EDAD:

TFN. FIJO DURANTE EL CURSO:

TFN. FIJO PERMANENTE:

TFN. MÓVIL:

E-MAIL:

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Acepto libremente participar en una investigación sobre diversas variables psicofisiológicas, y conductuales y determinadas características genéticas. He sido informado de lo siguiente:

- Que esta investigación tiene como objetivo intentar establecer relaciones entre esas características genéticas y esas variables psicofisiológicas y conductuales.
- Que las pruebas consistirán en valorar el componente afectivo de imágenes, realizar tareas cognitivas, responder a cuestionarios de personalidad u otras pruebas semejantes.
- Que el conjunto de pruebas durará 1 hora y 30 minutos aproximadamente.
- Que podré abandonar la investigación en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que eso tenga ninguna consecuencia negativa para mí.
- Que los datos obtenidos se utilizarán de manera confidencial, sin que tenga acceso a mis datos, identificables de manera individual, ninguna persona ajena a la investigación.
- Que los datos que me identifiquen personalmente se mantendrán en un fichero aparte de los resultados de las pruebas y que estos irán vinculados únicamente a un código, de manera que no me serán atribuidos personalmente.
- Que, si lo deseo, podré conocer mis datos individuales y que se me explique su significado.
- Que, una vez terminada la investigación, podré conocer los resultados globales y su significado.

FIRMA

ANEXO 2.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MUESTRAS DE ADN

INFORMACIÓN PARA LOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO:

Si en esta hoja de consentimiento informado aparece alguna palabra que no entiendas, por favor, pide al experimentador que te la explique.

PROPÓSITO DEL TRABAJO

Estamos estudiando la relación entre determinados polimorfismos genéticos y diversas variables conductuales y psicofisiológicas. Gracias a su colaboración, podría usarse una muestra de su material genético (ADN) para la identificación de estas relaciones, lo que redundaría en un mejor conocimiento del funcionamiento de los mecanismos cerebrales, tanto en su funcionamiento normal como en su funcionamiento alterado. Para ello, se le tomará una muestra de saliva.

RIESGOS E INCONVENIENTES

No se han detectado

CONFIDENCIALIDAD

Su nombre no aparecerá en ningún escrito ni publicación. Las muestras de ADN se almacenarán en un lugar protegido y se tomarán las medidas necesarias para mantener su carácter confidencial.

CODIGO:

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE ANÁLISIS GENETICOS

Yo,
(nombre y apellidos)

- he leído la hoja de información que se me ha entregado referida a la donación de la muestra de saliva,
- he podido hacer preguntas sobre el estudio,
- he recibido suficiente información sobre él,
- comprendo que mi participación es voluntaria,
- presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Me han informado que mis muestras estarán codificadas y que no se revelará mi identidad a nadie sin mi permiso, excepto cuando lo exija la ley. Me han explicado suficientemente la naturaleza y propósito de los procedimientos descritos y los riesgos potenciales.

Mi firma en este formulario no implica que renuncie a ningún derecho que me pudiera corresponder como sujeto en un estudio de investigación con seres humanos. Entiendo y permito que las muestras que he proporcionado pasen a ser propiedad de los investigadores y puedan ser utilizadas con los fines descritos anteriormente. Las muestras biológicas serán destruidas a los 5 años después de haber acabado el proyecto y en todo caso SIEMPRE antes de 15 años.

Firma del sujeto

fecha

Persona que obtiene el consentimiento informado

fecha

ANEXO 3.**CUESTIONARIO GENERAL CONSUMO****DATOS DEL PARTICIPANTES****Código.....****EDAD :** _____**SEXO :** ___V ___M*RODEA CON UN CÍRCULO LA RESPUESTA ELEGIDA O ESCRIBE EL NÚMERO, SEGÚN EL CASO.***¿Qué cantidades sueles tomar diariamente y los fines de semana de las siguientes sustancias?**

	Diariamente	Fin de semana	Edad primer consumo (en caso de haber consumido alguna vez)
Tabaco (nº cigarrillos)	Nada Nº =	Nada Nº =	
Alcohol Cerveza:	Nada Nº =	Nada Nº =	
Alcohol Vino:	Nada Nº =	Nada Nº =	
Alcohol Combinados, cubatas:	Nada Nº =	Nada Nº =	
Alcohol Whisky, ginebra, ron solo (sin mezcla):	Nada Nº =	Nada Nº =	

¿Has consumido alguna vez alguna de las siguientes sustancias?

	¿Lo has consumido?	¿Lo has consumido en los últimos 6 meses?	¿Con qué frecuencia has consumido en los últimos 30 días?	Edad primer consumo
Cannabis	Sí No	Sí No	Nada Menos de 1 vez por semana 1 vez por semana 2-6 veces por semana 1 vez diariamente 2 ó más veces diariamente	
Cocaína	Sí No	Sí No	Nada Menos de 1 vez por semana 1 vez por semana 2-6 veces por semana 1 vez diariamente 2 ó más veces diariamente	
Drogas de síntesis (pastillas)	Sí No	Sí No	Nada Menos de 1 vez por semana 1 vez por semana 2-6 veces por semana 1 vez diariamente 2 ó más veces diariamente	

ANEXO 4. GENES Y SNPs ASOCIADOS CON FENOTIPOS DE CONSUMO DE ALCOHOL

Extraído de Bühler et al., (2014) Common single nucleotide variants underlying drug addiction: more than a decade of research. *Addiction Biology* (Under review)

Gen	SNP	Autores	Año	Tipo de estudio	Tamaño de muestra (Casos+Controles)	Población	Fenotipo: Diagnóstico/ Instrumento de medida	Hallazgo principal
AADAT								
	rs2466990	Wang et al.	2012b	GWAS	n=879 in GWAS discovery sample, n=825 in FBAS replication sample	Caucasian	Alcohol dependence with withdrawal symptoms: DSM-IV	Significantly associated with alcohol withdrawal symptoms (p=0.0008).
ABC1								
	rs4728699	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.5; p=0.00079) and early onset alcoholism (OR=0.6; p=0.016) in the EA sample.
ABLI1								
	rs10510006	Wang et al. (suppl.)	2012	FBAS, CGAS	n=3705 (n=1335 for FBAS and n=2370 for CGAS)	Caucasians	Alcohol dependence: DSM-IV	Significantly associated with alcohol dependence CGAS (p=0.05)
	rs1537489	Wang et al. (suppl.)	2012	FBAS, CGAS	n=3705 (n=1335 for FBAS and n=2370 for CGAS)	Caucasians	Alcohol dependence: DSM-IV	Significantly associated with alcohol dependence CGAS (p=0.01415)
	rs2497709	Wang et al. (suppl.)	2012	FBAS, CGAS	n=3705 (n=1335 for FBAS and n=2370 for CGAS)	Caucasians	Alcohol dependence: DSM-IV	Significantly associated with alcohol dependence CGAS (p=0.01546)
	rs3802734	Wang et al. (suppl.)	2012	FBAS, CGAS	n=3705 (n=1335 for FBAS and n=2370 for CGAS)	Caucasians	Alcohol dependence: DSM-IV	Significantly associated with alcohol dependence CGAS (p=0.04965)
	rs7076323	Wang et al. (suppl.)	2012	FBAS, CGAS	n=3705 (n=1335 for FBAS and n=2370 for CGAS)	Caucasians	Alcohol dependence: DSM-IV	Significantly associated with alcohol dependence CGAS (p=0.04992)
	rs727532	Wang et al.	2012	FBAS, CGAS	n=3705 (n=1335 for FBAS and n=2370 for CGAS)	Caucasians	Alcohol dependence: DSM-IV	Significantly associated with alcohol dependence in the FBAS (p= 0.000312) and in the CGAS (p=0.01668)
	rs7893317	Wang et al. (suppl.)	2012	FBAS, CGAS	n=3705 (n=1335 for FBAS and n=2370 for CGAS)	Caucasians	Alcohol dependence: DSM-IV	Significantly associated with alcohol dependence CGAS (p=0.03936)
ABO								
	rs657152	Heath et al.	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: modified version of SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence diagnosis (p=4.1x10 ⁻⁵)

ACAD10						
						Allelic association with max drinks on any day lifetime (p=0.021) and alcohol dependence symptom score (p=0.0033)
ACN9						
rs737280	McGregor <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=4597 (males=1478)	Northern Europe	Alcohol dependence: Australian modified version of SSAGA-OZ
rs10246622	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)
rs10256036	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)
rs10499934	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)
rs12056091	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)
rs12670377	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)
rs12671685	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)
rs1343646	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)
rs13475	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)
rs17168169	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)
rs6958059	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)
rs7794886	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)

rs1917939	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.035)
ADAMTS2							
rs163492	Desrivieres <i>et al.</i>	2011b	AS	n= 4534 (males= 2151)	Finnis	Alcohol drinking and drunkenness.	Nominally associated with alcohol drinking in adolescent females (early onset of alcohol drinking p=0.0083). The minor allele A appeared to be protective as it appears more often in non-drinking females.
AADAT							
rs11250672	Wang <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=879 in GWAS discovery sample, n=825 in FBAS replication sample	Caucasian	Alcohol dependence with withdrawal symptoms: DSM-IV	Significantly associated with alcohol withdrawal symptoms (p=0.0009).
ADCY7							
rs2302717	Desrivieres <i>et al.</i>	2011	CGAS	n=3050 (males=2063)	Germans and West Europeans	Alcohol dependence: DSM-IV and ICD-10 criteria, AUDIT and Time Follow Back.	Significantly sex-specific associated with alcohol dependence . The T allele was less frequent among alcoholic females than non-alcoholic control females (p=0.0139) The association survived correction for multiple permutation.
ADCYAP1							
rs2856966	Kovanen <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=1023 (males=825)	Finnis	Alcohol dependence, alcohol abuse. DSM-IV criteria	Nominally associated with alcohol consumption (g/kg/week) being the GG genotype predisposing.
ADH1A							
rs1229967	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factors score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during heaviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.077) in the discovery sample.
rs13134764	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factors score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during heaviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.039) in the discovery sample.
rs1826909	Edenberg <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=2139 (263 families)	European- American and African-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence by COGA criteria.
rs2276332	McGregor <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=4597 (males=1478)	Northern Europe	Alcohol dependence. Australian modified version of the SSAGA-OZ	Allelic association with max drinks on any day lifetime (p=0.01)

rs2866151	Edenberg <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=213 (253 families)	European-American and African-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence by COGA criteria.
rs3819197	Gizer <i>et al.</i>	2011	AS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence, severity symptoms and withdrawal: SSAGA	Nominally associated with withdrawal symptoms (p=0.0396)
	McGregor <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=4597 (males=1478)	Northern Europe	Alcohol dependence: Australian modified version of the SSAGA-OZ	Allelic association with several alcohol dependence measures: usual quantity (n° of drinks, p=0.00033), max drinks in any day past 12 months (p=0.00085), frequency of alcohol use (p=0.0069), total alcohol intake (Quantity x Frequency) (p=0.00086)
rs4147531	Edenberg <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=2139 (253 families)	European-American and African-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence by COGA criteria.
ADH1B							
rs1042026	McGregor <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=4597 (males=1478)	Northern Europe	Alcohol dependence: Australian modified version of the Semi-Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism (SSAGA-OZ)	Allelic association with several alcohol dependence measures: usual quantity (n° of drinks p=0.00067), max drinks in any day past 12 months (p=0.00111), frequency of alcohol use (p=0.0023) and total alcohol intake (Quantity x Frequency) (p=0.00019).
rs1159918	Edenberg <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=2139 (253 families)	European-American and African-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence by COGA criteria.
	McGregor <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=4597 (males=1478)	Northern Europe	Alcohol dependence: Australian modified version of the SSAGA-OZ	Allelic association with several alcohol dependence measures: max drinks in any day in the past 12 months (p=0.025), frequency of alcohol use (p=0.025), total alcohol intake (Quantity x Frequency) (p=0.0081).
	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factors score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during heaviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0236) in the discovery sample.
rs1229982	Edenberg <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=2139 (253 families)	European-American and African-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence by COGA criteria.
rs1229984	Amadeo <i>et al.</i>	2000	CGAS	n=126 (males=87)	Polynesian and Chinese	Alcohol dependence: DSM-III-R	Significant higher G allele (ADH1B*1) frequency in alcohol dependent participants when compared to controls (p=0.009).

Borrás <i>et al.</i>	2000	CGAS	n=876 (males≈aprox. 60%)	Spanish, France, German, Swedish and Poland	Alcohol dependence: DSM-III-R and DSM-IV criteria	Significantly higher ADH1B*2 frequency in non alcoholics in comparison to alcoholics (p<0.0016)
Carr <i>et al.</i>	2002	AS	n=152 (males=76)	Jewish American (Ashkenazi)	Alcohol consumption: Questionnaire on alcohol consumption.	Men with the ADH1B*2 (1/2 & 2/2) genotype from the general population drunk significantly less alcohol than men homozygous for the ADH1B*1 genotype (p=0.009).
Celorio <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=322 (males= 30 %)	Caucasians	Heavy alcohol consumption. Alcohol intake ≥100 g of alcohol/day during at least the last year	Higher frequency of the 1/1 genotype in heavy alcohol drinkers in comparison to controls (p=0.001) and lower frequency of *2 allele in the patients grupo.
Chai <i>et al.</i>	2005	CGAS	n=106 males	Koreans	Cionigers type I and type II alcoholism: DSM-IV criteria	The 1/1 genotype was significantly more frequent in type I lalcoholics than in type I alcoholics (p<0.002)
Choi <i>et al.</i>	2005	CGAS	n=252 males only	Koreans	Alcohol dependence: DSM-IV	The GG and GA genotypes are significantly associated with higher risk for alcohol dependence in comparison to AA genotypes (p<0.00).
Cichoz-Lach <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=204 males	Caucasians (Polish)	Alcohol dependence: DSM-IV	Significant overrepresentation of the *1 allele (p<0.001) and a higher frequency of *1/*1 genotype (p<0.001) in alcohol dependent subject in comparison to controls. In controls, the *2 allele and *1/*2 heterozygous genotype was significantly more frequent than in alcohol dependent subjects.
Ehlers <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=1182 (males=504)	Native Americans and Mexican Americans	Alcohol dependence	The *2 allele was significantly associated with protection against alcohol dependence and Mexican Americans whereas the *3 allele was significantly associated with protection against alcohol dependence in native Americans.
Guo <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=733	Tibetan	Alcohol use disorder. AUDIT	The A allele was significantly associated with alcohol use disorder in a protective manner (OR=0.441).
Hasin <i>et al.</i>	2002	AS	n=75 (men=70%)	Jewish (Ashkenazi, Sephardic and Russian)	Alcohol dependence or abuse: DSM-IV diagnosis and AUDADIS	In the whole sample, the *2 allele was significantly associated with a lower lifetime DSM-IV alcohol dependence severity (p=0.032).
Hubacek <i>et al.</i>	2012	AS	n=6497 (males=3016)	Czechs	Alcohol drinking habits and frequency: Graduated frequency questionnaire (GFQ).	In men and women, the Arg/Arg genotype was significantly associated with higher weekly alcohol intake (p<0.001) in comparison to the Hrg allele containing genotype, and with heavy drinking (men OR: 2.14; women OR: 2.18). In women only, the Arg/Arg genotype was significantly associated with higher drinking frequency (p<0.001) and annual intake (p=0.002), as well with consuming 60g or more of alcohol per day at least once a week (OR: 8.48)
Kim <i>et al.</i>	2007	CGAS	n=808 males	Koreans	Alcohol dependence: DSM-IV , AUDIT and ADS.	Significantly associated with risk of alcoholism (p=0.6**10 ⁻¹³)
Kim <i>et al.</i>	2008	CGAS	n=1032 males	Koreans	Alcohol dependence: DSM-IV	Significant higher frequency of the Arg/Arg genotype in alcohol dependent subjects in comparison to controls (p=8.2*10 ⁻²³)

Kim <i>et al.</i>	2004	CGAS	n=312 males	Koreans	Alcohol dependence: DSM-IV	Significant lower A allele frequency in alcoholics than in controls (p<0.001).
Linneberg <i>et al.</i>	2010	AS	n=8000	Scandinavians and Finns	Alcohol drinking. Self-administered questionnaire about alcohol drinking.	The G allele was significantly associated with excessive drinking (p=0.032).
McGregor <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=4597 (males=1478)	Northern Europe	Alcohol dependence: Australian modified version of the SSAGA-OZ	Allelic association between G allele of the SNP and usual quantity (no° of drinks, p=0.0005), max drinks in any day in the past 12 months (p=2.7x10 ⁻⁶), max drinks on any day lifetime (p=0.022), frequency of alcohol use (p=2.7x10 ⁻⁶), total alcohol intake (Quantity x Frequency p=8.9x10 ⁻⁹), Allelic association between A allele and flushing after alcohol (p=8.2x10 ⁻⁷), and alcohol dependence (DSM-III-R criteria , p=0.0016)
Aktas <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=175 (males=170)	Turkish	Alcohol dependence.	The *1/*1 genotype and the *1 allele was significantly associated with alcohol dependence status (genotype p=0.0078, OR=4; allele p=0.0144, OR=3.16).
Ogurtsov <i>et al.</i>	2001	CGAS	n=123	Russian Caucasians	Alcohol dependence: ICD-10, CAGE and SAPS questionnaire	The A allele was significantly protective against alcoholism (OR =0.63).
Paik <i>et al.</i>	2000	CGAS	n=177	Koreans	Alcohol dependence: DSM-IV	Alcohol dependent patients had significant lower frequencies of the A allele than controls.
Park <i>et al.</i>	2001	CGAS	n=349	Koreans	Alcohol dependence: DSM-IV	The frequency of the G allele is significant higher in alcoholics than in controls (p=0.001).
Sherva <i>et al.</i>	2009	AS	n= 1588 (males=37,5%)	Caucasian	Alcohol dependence: SSAGA-II, and DSM-IV criteria	Associated with DSM-IV symptoms for alcohol dependence (p= 0.0003) and "max drinks" (maximum number of drinks in a 24 hour period p=0.0004).
Sun F <i>et al.</i>	2002	CGAS	n=332 males	Japanese	Problem drinking behavior: KAST	The ADH1B*1/1 genotype was significantly associated with a higher KAST score, a larger alcohol consumption and with problem drinking .
Takeuchi <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=1462	Japanese	Drinking behavior: Drinking frequency	Significantly associated with drinking behavior (p=3.6*10 ⁻⁴)
Tan <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=332 (males=224)	Chinese and Indian	Alcohol dependence: AUDIT, SADQ and DSM-IV	The A allele was significantly overrepresented in controls when compared to alcohol dependent cases (p =0.041).
Toth <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=1030 males	Hungarians	Alcohol consumption: Frequency of drinking, drinking status (from non-drinker to heavy drinker), CAGE questionnaire	The 2* allele was significantly associated with frequency of alcohol drinking (p=0.003), positive CAGE status (p=0.007) and positive CAGE answers (p=0.005).

	Toth et al.	2011	CGAS	n=907 men	Hungarians	Problem drinking behavior: CAGE	Significantly associated with problem drinking behavior (CAGE; OR=0.522; p=0.002) and alcohol drinking frequency (OR=0.625; p=0.004).
	Wall et al.	2003	CGAS	n=340 (males =124)	Mission Indian	Alcohol dependence: SSAGA	The ADH1B*1 was significantly overrepresented in alcohol dependent participants.
	Yu et al.	2002	CGAS	n=230	Chinese	Alcohol dependence.	The frequency of the G allele is significant higher in alcoholics than in controls (p<0.01).
rs1353621	Edenberg et al.	2006	FBAS	n=2139 (253 families)	European-American and African-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence by COGA criteria.
	Kuo et al.	2009	CGAS	n=1105	Irish	Alcohol dependence: SSAGA	Significant association with alcohol dependence (p=0.005). The association survived correction for multiple testing.
	Agrawal et al.	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0339) in the discovery sample.
rs17033	McGregor et al.	2009	FBAS	n=4597 (males=1478)	Northern Europe	Alcohol dependence: Australian modified version of SSAGA-OZ	Allelic association with max drinks on any day lifetime (p=0.0041)
rs2018417	McGregor et al.	2009	FBAS	n=4597 (males=1478)	Northern Europe	Alcohol dependence: Australian modified version of the SSAGA-OZ	Allelic association with max drinks on any day lifetime (p=0.031) and alcohol dependence symptom score (p=0.017).
	Gizer et al.	2011	AS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence, severity symptoms and withdrawal. SSAGA	Significantly associated with withdrawal symptoms (p=0.0018). This association survived correction for multiple testing. The minor allele T was significant associated with reduced risk for withdrawal symptoms .
	Wall et al.	2003	CGAS	n=340 (males =124)	Mission Indian	Alcohol dependence: SSAGA	Significantly underrepresented in alcohol dependent participants.
rs1789891	Frank et al.	2012	GWAS	n=3501 males	Germans	Alcohol dependence: DSM-IV	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0000000127).
ADH1C							
rs1614972	Treutlein et al.	2009	GWAS	n=1834 for GWAS, n=2020 males for follow-up	Germans	Alcohol dependence: DSM-IV	Significantly associated with alcohol dependence in the GWAS (p=2.84x10 ⁻⁴), in the follow-up study (p=3.62x10 ⁻²) and in the pooled sample (p=1.41x10 ⁻⁴)

rs904096	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during heaviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0376) in the discovery sample and in the replication sample (p=0.005).
rs1693482	Cichoz-Lach <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=204 males	Caucasians (Polish)	Alcohol dependence: DSM-IV	Significant overrepresentation of the *1 allele (p<0.001) and a higher frequency of *1/*1 genotype (p<0.001) in alcohol dependent subject in comparison to controls. Alcohol dependent subjects homozygous for the *1/*1 genotype became alcohol dependent significantly more earlier (earlier onset of alcohol dependence) than subjects with the heterozygous genotype and the *2/*2 genotype (p<0.001)
	Kuo <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=1105	Irish	Alcohol dependence: SSAGA	Significant association with alcohol dependence . The association survived correction for multiple testing (p=0.047).
	Linneberg <i>et al.</i>	2010	AS	n=8000	Scandinavian and Finnish	Alcohol drinking: Self-administered questionnaire about alcohol drinking and an alcohol hypersensitivity questionnaire.	The T allele was significantly associated with excessive drinking (p<0.001)
	McGregor <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=4597 (males=1478)	Northern Europe	Alcohol dependence: Australian modified version of the Semi-Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism (SSAGA-OZ)	Allelic association after multiple correction with several alcohol dependent measures: usual quantity (n° of drinks, p=0.00045), max drinks in any day past 12 months (p=0.000032), max drinks on any day lifetime (p=0.0062) and total alcohol Intake (Quantity x Frequency)
rs1789895	McGregor <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=4597 (males=1478)	Northern Europe	Alcohol dependence: Australian modified version of the Semi-Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism (SSAGA-OZ)	Allelic association with several alcohol dependent measures: usual quantity (n° of drinks, p=0.0058), max drinks in any day past 12 months (p=0.00143), max drinks on any day lifetime (p=0.0132) and total alcohol Intake (Quantity x Frequency) (p=0.0106)
rs1789903	Gizer <i>et al.</i>	2011	AS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence, severity symptoms and withdrawal: SSAGA	Nominally associated with severe alcohol dependence symptoms (p=0.0389).
rs1789924	Frank <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=3501 males	Germans	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.000000192).
rs2866152	McGregor <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=4597 (males=1478)	Northern Europe	Alcohol dependence: Australian modified version of the SSAGA-OZ	Allelic association with max drinks in any day in the past 12 months (p=0.032).
rs698	Gizer <i>et al.</i>	2011	AS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence, severity symptoms and withdrawal: SSAGA	Nominally associated with withdrawal symptoms (p=0.0344)

Chai <i>et al.</i>	2005	CGAS	n=106 males	Koreans	Clonigens type I and type II alcoholism: DSM-IV criteria	The 1/2 and 2/2 genotype was significantly more frequent in type I alcoholics than in type I alcoholics (p=0.03).
Foley <i>et al.</i>	2004	CGAS	n=127	Caucasians	Alcohol dependence: Medical records for alcohol consumption, cerebellar vermal atrophy, hepatic encephalopathy and Wernicke-Korsakoff consumption	The *1 allele was significantly associated with lower risk of alcoholism (p=0.026).
Konishi <i>et al.</i>	2003	CGAS	n=205 males	Mexican American	Alcohol dependence: SSAGA	ADH3*2 is significantly higher frequency in alcohol dependent subjects than in non-alcoholics (p<0.05).
Kortunay <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=190 (males=183)	Turkish	Alcohol dependence: SCID	The *1/*1 genotype frequency was significantly higher in control group compared to that of the alcohol dependents (p<0.0001). The *1/*2 genotype frequency was significant lower in the control group compared to that of the alcohol dependents (p=0.0001)
Montane-Jaime <i>et al.</i>	2006	CGAS	n=253 (males=225)	East Indian and African ancestry	Alcohol dependence/abuse: DSM-III-R	The *2 allele was significantly associated with alcohol dependence (p<0.05).
Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0408) in the discovery sample and in the replication study (p=0.005).
ADH4						
rs1009145	Turchi <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=412	Italian	Alcohol use disorder (dependence and abuse) The minor allele is significantly more frequent in alcohol dependent participants than in non drinking or occasional drinking participants (p=0.0008 and p=0.0072, respectively).
rs13148577	Turchi <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=412	Italian	Alcohol use disorder (dependence and abuse) The minor allele is significantly more frequent in alcohol dependent participants than in non drinking or occasional drinking participants (p=0.0008 and p=0.0069, respectively).
rs7689753	Turchi <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=412	Italian	Alcohol use disorder (dependence and abuse) The minor allele is significantly more frequent in non drinking or occasional drinking participants than in alcohol dependent participants (p=0.0007 and p=0.0013, respectively).
rs1042364	Edenberg <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=2139 (253 families)	European-American and African-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria) Significantly associated with alcohol dependence by DSM-IV criteria
	Luo <i>et al.</i>	2005	CGAS, FBAS	n=925 individuals and 104 families (n=325 individuals)	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-III-R, DSM-IV Significantly associated with alcohol dependence (p=0.047)

	Preuss <i>et al.</i>	2011	CGAS	n=3091 (males in cases=1273)	German and Polish	Alcohol dependence: DSM-IV criteria, Composite International Diagnostic Interview (CID/DIA-x), SSAGA.	The A allele was significantly associated with alcohol dependence (OR=0.87)
	Turchi <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=412	Italian	Alcohol use disorder (dependence and abuse)	The minor allele is significantly more frequent in non drinking than in alcohol dependent participants (p=0.0034).
rs1042365	Edenberg <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=2139 (253 families)	European-American and African-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence by DSM-IV criteria
	Turchi <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=412	Italian	Alcohol use disorder (dependence and abuse)	The minor allele is significantly more frequent in non drinking than in alcohol dependent participants (p=0.0036).
rs1126670	Luo <i>et al.</i>	2005	CGAS, FBAS	n=925 individuals and 104 families (n=325 individuals)	European-American, African-American and others	Alcohol dependence: DSM-III-R, DSM-IV	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.028).
	Luo <i>et al.</i>	2005	CGAS, FBAS	n=925 individuals and 104 families (n=325 individuals)	European-American, African-American and others	Alcohol dependence: DSM-III-R, DSM-IV	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.034).
rs1126672	Edenberg <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=2139 (253 families)	European-American and African-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence by DSM-IV criteria
	Turchi <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=412	Italian	Alcohol use disorder (dependence and abuse)	The minor allele is significantly more frequent in non drinking than in alcohol dependent participants (p=0.0039).
rs13110764	Turchi <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=412	Italian	Alcohol use disorder (dependence and abuse)	The minor allele is significantly more frequent in non drinking than in alcohol dependent participants (p=0.0036).
rs1800759	Guindalini <i>et al.</i>	2005	CGAS	n=184	Brazilians of Caucasian and African Brazilian origin	Alcohol dependence: ICD-10 criteria and the CAGE questionnaire.	Carriers of the C allele were 3 times more likely to develop alcohol dependence
	Luo <i>et al.</i>	2005	CGAS, FBAS	n=925 individuals and 104 families (n=325 individuals)	European-American, African-American and others	Alcohol dependence: DSM-III-R, DSM-IV	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.011).
	Luo <i>et al.</i>	2006	CGAS	n=926 (males=aprox. 56.6%)	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0002).
	McGregor <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=4597 (males=1478)	Northern Europe	Alcohol dependence: Australian modified version of the SSAGA-OZ	Allelic association with several alcohol dependent measures: max drinks in any day past 12 months (p=0.033), max drinks on any day lifetime (p=0.0075), frequency of alcohol use (p=0.0055) and total alcohol intake (Quantity x Frequency, p=0.0023)*

	Preuss <i>et al.</i>	2011	CGAS	n=3091 (males in cases=1273)	Germans and Polish	Alcohol dependence: DSM-IV criteria, Composite International Diagnostic Interview (CID/DIA-x), SSAGA.	The A allele was significantly associated with alcohol dependence (OR=0.88).
rs1984362	Edenberg <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=2139 (253 families)	European-American and African-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence by DSM-IV criteria
	Luo <i>et al.</i>	2005	CGAS, FBAS	n=925 individuals and 104 families (n=325 individuals)	European-American, African-American and others	Alcohol dependence: DSM-III-R, DSM-IV	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.045).
	Turchi <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=412	Italian	Alcohol use disorder (dependence and abuse)	The minor allele is significantly more frequent in non drinking than in alcohol dependent participants (p=0.0038).
rs2213035	Turchi <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=412	Italian	Alcohol use disorder (dependence and abuse)	The minor allele is significantly more frequent in non drinking than in alcohol dependent participants (p=0.004).
rs2602846	Turchi <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=412	Italian	Alcohol use disorder (dependence and abuse)	The minor allele is significantly more frequent in non drinking than in alcohol dependent participants (p=0.0015).
	Edenberg <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=2139 (253 families)	European-American and African-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence by DSM-IV criteria
rs2602866	Edenberg <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=2139 (253 families)	European-American and African-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence by DSM-IV criteria
	Turchi <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=412	Italian	Alcohol use disorder (dependence and abuse)	The minor allele is significantly more frequent in non drinking than in alcohol dependent participants (p=0.0014).
rs2602897	Turchi <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=412	Italian	Alcohol use disorder (dependence and abuse)	The minor allele is significantly more frequent in non drinking than in alcohol dependent participants (p=0.0039).
rs29001229	Turchi <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=412	Italian	Alcohol use disorder (dependence and abuse)	The minor allele is significantly more frequent in non drinking than in alcohol dependent participants (p=0.0035).
rs29001208	Turchi <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=412	Italian	Alcohol use disorder (dependence and abuse)	The minor allele is significantly more frequent in non drinking than in alcohol dependent participants (p=0.0059).
rs29001203	Turchi <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=412	Italian	Alcohol use disorder (dependence and abuse)	The minor allele is significantly more frequent in non drinking than in alcohol dependent participants (p=0.0033).

rs35662508	Turchi <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=412	Italian	Alcohol use disorder (dependence and abuse)	The minor allele is significantly more frequent in non drinking than in alcohol dependent participants (p=0.0037).
rs3762894	Edenberg <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=2139 (253 families)	European-American and African-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence by DSM-IV criteria
	Gizer <i>et al.</i>	2011	AS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence, severity symptoms and withdrawal: SSAGA	Significantly associated with withdrawal symptoms (p=0.0012). This association survived correction for multiple testing. The minor allele C was significant associated with reduced risk for withdrawal symptoms.
	Liu <i>et al.</i>	2011	CGAS	n=1840	Finnish Caucasian, African-American, Plain American Indians, Southwestern American Indians	Alcohol dependence: DSM-III-R, SCID and SADS-L	Significant associated with alcohol dependence (p=0.04).
	Macgregor <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=4597 (males=1478)	Northern Europe	Alcohol dependence: Australian modified version of the SSAGA-OZ	Allelic association with several alcohol dependent measures: usual quantity (n° of drinks, p=0.00078), max drinks in any day past 12 months (p=0.00048), max drinks on any day lifetime (p=0.0139), frequency of alcohol use (p=0.02), total alcohol intake (Quantity x Frequency, p=0.0016) and alcohol dependence (DSM-III-R criteria, p=0.009)
rs4148886	Edenberg <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=2139 (253 families)	European-American and African-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence by DSM-IV criteria (p=0.0042).
	Gizer <i>et al.</i>	2011	AS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence, severity symptoms and withdrawal: SSAGA	Nominally associated with severe alcohol dependence symptoms (p=0.0266).
rs4699712	Turchi <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=412	Italian	Alcohol use disorder (dependence and abuse)	The minor allele is significantly more frequent in non drinking than in alcohol dependent participants (p=0.0032).
rs4699714	Edenberg <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=2139 (253 families)	European-American and African-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence by DSM-IV criteria
	Turchi <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=412	Italian	Alcohol use disorder (dependence and abuse)	The minor allele is significantly more frequent in non drinking than in alcohol dependent participants (p=0.003).
rs4699718	Edenberg <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=2139 (253 families)	European-American and African-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence by DSM-IV criteria

	Turchi <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=412	Italian	Alcohol use disorder (dependence and abuse) The minor allele is significantly more frequent in non drinking than in alcohol dependent participants (p=0.0041).
rs7694646	Edenberg <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=2139 (253 families)	European-American and African-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria) Significantly associated with alcohol dependence by DSM-IV criteria
	Luo <i>et al.</i>	2005	CGAS, FBAS	n=925 individuals and 104 families (n=325 individuals)	Mixed: European-American, African-American and others	Alcohol dependence: DSM-III-R, DSM-IV Significantly associated with alcohol dependence (p=0.015)
	Turchi <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=412	Italian	Alcohol use disorder (dependence and abuse) The minor allele is significantly more frequent in non drinking than in alcohol dependent participants (p=0.0037).
159A	Guindalini <i>et al.</i>	2005	CGAS	n=184	Brazilians of Caucasian and African Brazilian origin	Alcohol dependence: ICD-10 criteria and the CAGE questionnaire. Carriers of the A allele were 3 times more likely to develop alcohol dependence
ADH5						
rs1154412	Gizer <i>et al.</i>	2011	AS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence, severity symptoms and withdrawal. SSAGA Nominally associated with severe alcohol dependence symptoms (p=0.0285).
rs1154414	Kuo <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=1105	Irish	Alcohol dependence: SSAGA Significant association with alcohol dependence (p=0.004). The association survived correction for multiple testing.
rs1230165	McGregor <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=4597 (males=1478)	Northern Europe	Alcohol dependence: Australian modified version of the SSAGA-OZ Significantly associated with several alcohol dependent measures: max drinks in any day past 12 months (p=0.0133), frequency of alcohol use and (p=0.00035) total alcohol intake (Quantity x Frequency, p=0.00018).
rs896992	McGregor <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=4597 (males=1478)	Northern Europe	Alcohol dependence: Australian modified version of the SSAGA-OZ Significant allelic association with frequency of alcohol use (p=0.03) and total alcohol intake (Quantity x Frequency, p=0.016)"
ADH6						
rs4147545	McGregor <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=4597 (males=1478)	Northern Europe	Allelic association with several alcohol dependent measures: usual quantity (n° of drinks, p=0.004), max drinks in any day past 12 months (p=0.017) and total alcohol intake (Quantity x Frequency, p=0.006)
rs6833176	Gizer <i>et al.</i>	2011	AS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence, severity symptoms and withdrawal. SSAGA Nominally associated with alcohol dependence diagnosis (p=0.0487).

ADH7	rs2654849	van Beek <i>et al.</i>	2010	AS	n=1754 (males=36,6%)	Netherlands	Alcohol consumption: Survey questionnaires approached between 1991-2005 about health, lifestyle and personality	Significantly associated with age at onset of regular alcohol use ($p=0.003$). There was an overrepresentation of the G allele in individuals who started regular alcohol use at an earlier age. The association survived correction for multiple testing.
	rs284779	Edenberg <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=2139 (253 families)	European-American and African-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence by DSM-IV criteria
	rs284787	Sherva <i>et al.</i>	2009	AS	n= 1588 (males=37,5%)	Caucasians	Alcohol dependence: SSAGA-II, and DSM-IV	Nominally associated with max drinks ($p=0.04$) and DSM-IV symptom count ($p=0.0009$).
	rs729147	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during heaviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption ($p=0.0267$).
	rs894369	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during heaviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption ($p=0.0267$).
	rs971074	McGregor <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=4597 (males=1478)	Northern Europe	Alcohol dependence: Australian modified version of the SSAGA-OZ	Allelic association with max drinks in any day in the past 12 months ($p=0.019$).
ADK	rs10509350	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence: DSM-IV	Significantly associated in the CGAS with alcohol dependence ($p=0.05$).
	rs10740441	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence: DSM-IV	Significantly associated in the CGAS with alcohol dependence ($p=0.01577$).
	rs10762635	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence: DSM-IV	Significantly associated in the CGAS with alcohol dependence ($p=0.04519$).
	rs11001087	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence: DSM-IV	Significantly associated in the CGAS with alcohol dependence ($p=0.01742$).

	rs12360087	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence: DSM-IV	Significantly associated in the CGAS with alcohol dependence ($p=0.01962$).
	rs1538311	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence: DSM-IV	Significantly associated in the CGAS with alcohol dependence ($p=0.01747$).
	rs16931480	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence: DSM-IV	Significantly associated in the CGAS with alcohol dependence ($p=0.02717$).
	rs16931480	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence: DSM-IV	Significantly associated in the CGAS with alcohol dependence ($p=0.01599$).
ADRA2								
	rs521674	Clarke <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=2022	Caucasian	Alcohol dependence: DSM-IV, CIDI	Nominally associated with alcoholism ($p=0.02$).
	rs1800624	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: modified version of SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence diagnosis ($p=5.4\times 10^{-5}$).
AHNAK2								
	rs2033932	Kendler <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=3169 (EA n=2357 , AA n=812)	European-American and African-American	Symptoms of alcohol dependence: CIDI-SF	Significantly associated with alcohol dependence symptoms ($p=0.0005$)
	rs0615608	Namkung <i>et al.</i>	2005	GWAS	n=1614	European-American	Alcohol dependence: COGA	Significantly associated with alcohol dependence ($p=0.0087$).
AKAP6								
	rs17412116	Wang <i>et al.</i>	2012	GWASb	n=879 in GWAS discovery sample, n=825 in FBAS replication sample	Caucasian	Alcohol dependence with withdrawal symptoms: DSM-IV	Significantly associated with alcohol withdrawal symptoms ($p=0.0005$).
	rs10281556	Kendler <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=3169 (EA n=2357 , AA n=812)	European-American and African-American	Symptoms of alcohol dependence: CIDI-SF	Significantly associated, after experiment-wise Bonferroni-like correction, with alcohol dependence symptoms ($p=0.0005$)
AKR1C3								

rs12529	Milivojevic <i>et al.</i>	2011	CGAS	n=1083	European American	Alcohol dependence: DSM-IV, DSM-III-R, SSADDA	Allele and genotype frequency differed significantly between alcohol dependent subjects and controls ($p=0.0001$ and $p=0.0005$, respectively). The minor allele G was more frequent in control than in alcohol dependent.
ALDH1A1							
rs1888202	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption ($p=0.0307$).
rs2303317	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption ($p=0.037$).
rs3764435	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption ($p=0.0376$).
rs1817974	Sherva <i>et al.</i>	2009	AS	n= 1588 (males=37.5%)	Caucasian	Alcohol dependence: SSAGA-II, and DSM-IV criteria	Nominally associated with DSM-IV symptoms and max drinks ($p=0.01$).
rs610529	Lind <i>et al.</i>	2008b	CGAS	n=305 (males only)	Finnish	Alcohol consumption/dependence behavior: AUDIT score	Significantly associated with the AUDIT score ($p=0.027$)
rs348449	Lind <i>et al.</i>	2008b	CGAS	n=305 (males only)	Finnish	Alcohol consumption/dependence behavior: AUDIT score	Problem drinker were 7.8 times more likely to have the G allele (OR=7.8; $p=0.003$) and 7.4 times more likely to have GG or GA genotype ($p=0.017$)
rs348479	Lind <i>et al.</i>	2008b	CGAS	n=305 (males only)	Finnish	Alcohol consumption/dependence behavior: AUDIT score	The T allele was significantly more frequent in subject with higher AUDIT score ($p=0.025$).
ALDH1B1							
rs2228093	Linneberg <i>et al.</i>	2010	AS	n=8000	Scandinavian and Finnish	Alcohol drinking: Self-administered questionnaire about alcohol drinking.	The T allele was significantly associated with increased intake of alcoholic drinks per week ($p=0.006$).
ALDH2							
rs2238151	McGregor <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=4597 (males=1478)	Northern Europe	Alcohol dependence: Australian modified version of the SSAGA-OZ	Allelic association with max drinks on any day lifetime ($p=0.0061$) and alcohol dependence symptom score ($p=0.00095$).

rs671	Chai <i>et al.</i>	2005	CGAS	n=106 males	Koreans	Cionigers type I and type II alcoholism: DSM-IV	The 1/1 genotype was significantly more frequent in alcohol dependent subjects in comparison to controls. In turn, the 1/2 and 2/2 genotype was significantly more frequent in controls compared to alcohol dependent individuals.
	Hasegawa <i>et al.</i>	2002	CGAS	n=1585 males	Japanese	Alcohol dependence: DSM-III-R	The frequency of the G allele was significant lower in alcoholics than in non-alcoholics (p<0.001).
	Hendershot <i>et al.</i>	2009	AS	n=182 (males=46,5%)	Koreans Chinese	Alcohol consumptions. AUDIT, Daily Drinking Questionnaire, NIAAA heavy episodic drinking and maximum lifetime consumption questionnaire set.	The 2/2 genotype was significantly associated with lower alcohol use . 2/1 was associated with a significant lower scores on several drinking outcomes (drinks per week, max drinks, audit score, ...) compared to 1/1 (ps<0,04).
	Hendershot <i>et al.</i>	2012	AS	n=69 (males=45%)	Koreans Chinese Japanese	Alcohol consumption. Daily drinking questionnaire, NIAAA Heavy episodic drinking and maximum lifetime consumption questionnaire set	Significant mean effects of ALDH2 on drinks per week (p=0.008) and peak lifetime drinks (p=0.014).
	Kim <i>et al.</i>	2008	CGAS	n=1032 males	Koreans	Alcohol dependence: DSM-IV	The Lys/Lys genotype was only present in the control group, so that it may confers a protection against alcoholism .
	Kim <i>et al.</i>	2004	CGAS	n=312 males	Koreans	Alcohol dependence: DSM-IV	The frequency of the G allele was significant lower in alcoholics than in non-alcoholics (p<0.0329).
	Kimura <i>et al.</i>	2011	AS	n=615 (males=415)	Japanese	Alcohol dependence: DSM-IV and DSM-III criteria	Females with 2* allele had a significantly lower onset age of alcoholism than those with the 1* allele (p=0.038). Moreover, the duration from start of habitual drinking to onset of alcoholism in female alcoholics was significant shorter in 2* carriers than in 1* carriers (p=0.003).
	Nishizawa <i>et al.</i>	2006	CGAS	n=138 (males=73)	Japanese	Alcohol dependence: DSM-IV	Significantly higher G/G genotype frequency and significantly lower OR for the G/A and G/A±AA genotype in alcohol dependent participants in comparison to controls
	Nose <i>et al.</i>	2008	AS	n=752 (males=447)	Japanese	Alcohol drinking habit Unspecified	Periodical or almost every day alcohol drinking increased significantly with increasing number of G allele in the genotype (p<1.22*10 ⁻¹⁵).
	Paik <i>et al.</i>	2000	CGAS	n=177	Koreans	Alcohol dependence: DSM-III-R	Alcoholics had significant lower frequencies of the G allele than controls.
	Paik <i>et al.</i>	2001	CGAS	n=349	Koreans	Alcohol dependence: DSM-IV	The A allele influences significantly in the development of alcoholism (OR=6.0).

	Shin <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=68 male	Koreans	Alcohol Use Disorder. Geriatric Mental State Schedule (GMS), DSM-IV criteria for dependence and abuse, and the Alcohol Screening Test of Seoul National Mental Hospital-I	Significantly higher 1/1 genotype frequency in participants with alcohol use disorder than in participants without ($p<0.05$). The same genotype was also significantly associated with past heavy drinking ($p=0.008$).
	Sun <i>et al.</i>	2002	CGAS	n=332 males	Japanese	Problem drinking behavior: KAST	The ALDH2*1/1 genotype was significantly associated with an higher KAST score , and with heavy and problem drinking in comparison to ALDH2*1/2 and ALDH2*2/2 genotype
	Tan <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=366 (males=224)	Chinese and Indian	Alcohol dependence: AUDIT, SADQ and DSM-IV	The 2* allele was significantly overrepresented in controls when compared to alcohol dependent cases, so that this allele may has a protective effect ($p=0.000$).
	Takeuchi <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=1462	Japanese	Drinking behavior. Drinking frequency	Significant associated with drinking behavior ($p=3.6*10^{-211}$).
	Vaswani <i>et al.</i>	2009	AS	n=174	Indian	Alcohol dependence: DSM-IV criteria driven from DIGS	Significantly associated with duration of dependence (in years, $p<0.01$) and age at onset of dependence ($p<0.01$).
	Yao <i>et al.</i>	2011	CGAS	n=148	Han Chinese	History of heavy drinking.	Individuals with history of heavy drinking showed lower G allele frequency than individuals without heavy drinking history ($p<0.001$).
	Yu <i>et al.</i>	2002	CGAS	n=230	Chinese	Alcohol dependence. Diagnostic outline of the Nanjing Symposium.	The frequency of the G allele was significant lower in alcoholics than in healthy controls ($p<0.01$).
	Fischer <i>et al.</i>	2007	AS	n=129 (males= 45%)	Jewish (Ashkenaz)	Alcohol consumption. A questionnaire about alcohol consumption and reactions to alcohol.	Subjects homozygous for the A allele drank alcohol significantly fewer per occasion in comparison to G allele carriers ($p=0.01$).
	Choi <i>et al.</i>	2006	CGAS	n=111 males	Korean	Alcohol dependence. DSM-IV	The genotype and allele frequencies in familial and non-familial alcoholic patients were significantly different in comparison to normal controls.
ALPK1							
	Kalsi <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=1978	Irish, UK and others of European descent	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for the IASPSAD sample and DSM-IV and DSM-III-R criteria for the COGA sample.	Nominally significant associated with alcohol dependence in the IASPSAD sample ($p=0.021$).
ANK2							
	Kalsi <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=1978	Irish, UK and others of European descent	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for the IASPSAD sample and DSM-IV and DSM-III-R criteria for the COGA sample.	Nominally significant associated with alcohol dependence in the FBAS sample ($p=0.014$).

rs313956	Kalsi <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=1978	Irish, UK and others of European descent	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for the IASP SAD sample and DSM-IV and DSM-III-R criteria for the COGA sample.	Nominally significant associated with alcohol dependence in the FBAS sample (p=0.016).
rs95002	Kalsi <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=1978	Irish, UK and others of European descent	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for the IASP SAD sample and DSM-IV and DSM-III-R criteria for the COGA sample.	Nominally significant associated with alcohol dependence in the FBAS sample (p=0.047).
ANKIB1							
rs7796370	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0359).
ANKK1							
rs11604671	Dick <i>et al.</i>	2007	FBAS	n=1923 (219 families)	Caucasians	Alcohol dependence: SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence with comorbid antisocial personality disorder (Sum=0.03).
	Lobo <i>et al.</i>	2012	AS	n=380	European Caucasians	Alcohol consumptions. Drinking frequency in the past 12 month, quantity of drinks per day.	The A allele was significantly associated with hazardous drinking (p=0.008).
rs17115439	Dick <i>et al.</i>	2007	FBAS	n=1923 (219 families)	Caucasians	Alcohol dependence: SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (Sum=0.04), alcohol dependence with 6 or 7 symptoms (Sum=0.03, Average=0.05)
rs1800497	Bau <i>et al.</i>	2000	CGAS	n=229	Caucasian (Brazil)	Alcohol dependence: SSAGA	The prevalence of the A1 allele containing genotypes was significantly higher in alcoholics than in controls (p=0.05).
	Berggren <i>et al.</i>	2006	CGAS	n=357 (males= 291)	Caucasian (Scandinavians)	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	The A1/A2 genotype frequency differed significantly between the alcohol-dependent group and the control groups (p<0.027), being the A1 allele frequency significantly overrepresented in alcohol dependent subjects as compared with controls (p=0.007).
	Connor <i>et al.</i>	2002	AS	n=106 (males=75)	Caucasians (Australians)	Alcohol dependence: DSM-IV and ADS	The A1 allele was significantly associated with alcohol consumption per day (p=0.004) and week (p=0.003), higher ADS scores (p=0.048), and earlier age of onset of problem drinking (p=0.0001) and duration in years from the age of first consumption of alcohol to onset of problem drinking (p=0.002).
	Connor <i>et al.</i>	2007	AS	n=84 (males=61)	Caucasians	Alcohol dependence: DSM-IV and ADS.	The A1 allele was significantly associated with drinking quantity per day (in grams, p=0.0019) and ethanol dose per week (in grams, p=0.028).

Halikainen <i>et al.</i>	2003	AS	n=884 males	Caucasian (Finnish)	Self-reported alcohol consumption: Scandinavian Drinking Survey, serum-gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) and mean corpuscular volum	The alcohol consumption of the homozygous A1A1 group was about 30% lower than in A1A2 group (p=0.042), and 40% lower than in A2A2 group (p=0.041).	
Kovanen <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=1023 participants (males=825)	Finn	Alcohol dependence, alcohol abuse: DSM-IV	Significantly associated with alcohol dependence or abuse (p=0.013) and with alcohol dependence alone (p=0.01), with the A1 allele being predisposing.	
Mignini <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=280 (males=213)	Caucasians from Central Italy	Alcohol dependence: Semi-structured clinical interview schedule for alcoholism, which includes the alcoholism section of the Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry.	The A1 allele is significantly associated with alcohol dependence (OR=1.403, p=0.029).	
Munafò <i>et al.</i>	2005	AS	n=895 (males=408)	UK	Social alcohol drinking: Self-reported alcohol consumption (units/week)	Self-reported weekly alcohol consumption was greater in the A2A2 genotype compared with the A1A1/A1A2 genotype in men (p<0.001).	
Ponce <i>et al.</i>	2003	AS	n=103 males	Spanish	Alcohol dependence and abuse: DSM-IV criteria for alcohol abuse and dependence, ASI, SADS.	A1 allele carrier met criteria for alcohol abuse (p=0.01) and dependence (p=0.006) at a significantly earlier age.	
Prasad <i>et al.</i>	2010	CGAS	n = 90 males	Indian	Alcohol dependence: DSM- IV criteria, AUDIT and a semi-structured questionnaire	Significantly associated with alcohol dependence (p<0.01)	
Samochowiec <i>et al.</i>	2006	FBAS, CGAS	n=100 (males=88)	Caucasians (Polish)	Alcohol dependence: CIDI, MAST, AUDIT and Research Diagnostic Criteria (RDC)	Preferential transmission of the A2 allele in alcohol dependent subjects with early age at onset (>26) (p=0.01) and in alcohol dependent subjects with withdrawal complicated by delirium and/or seizures (p=0.005).	
Limosin <i>et al.</i>	2002	CGAS	n=227 (males=128)	Caucasian (French)	Alcohol dependence: DIGS (DSM-III-R criteria)	The presence of the A1 allele was significantly more frequent in alcohol dependent males in comparison to control males (p=0.00	
rs4938012	Dick <i>et al.</i>	2007	FBAS	n=1923 (219 families)	Caucasians	Alcohol dependence: SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (Sum p=0.03, Average p=0.03).
rs4938016	Dick <i>et al.</i>	2007	FBAS	n=1923 (219 families)	Caucasians	Alcohol dependence: SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (p=0.03)

ANKRD54

ANKRD54

ANKRD7	rs3091367	Belfer <i>et al.</i>	2007	CGAS	n=845 (males=649)	Caucasians (Finnish) and Plains American Indians	Alcohol dependence or abuse: SCID		Having at least one copy of the allele 2 (G) is protective against alcoholism and overrides the effects of allele 1 (C) (p=0.009).
	rs10249276	Chen <i>et al.</i>	2012	GWAS, FBAS, CGAS	GWAS: n=904; (males=465), CCAS1: n=761; CCAS2: n=2955; FBAS: n=1972 (593 families)	Caucasians and Chinese Han	Alcohol drinking and alcohol consumption: Self-reporting through the DIGS		Significantly associated with alcohol drinking in the GWAS study (p=7.99×10 ⁻⁷)
	rs10281955	Chen <i>et al.</i>	2012	GWAS, FBAS, CGAS	GWAS: n=904; (males=465), CCAS1: n=761; CCAS2: n=2955; FBAS: n=1972 (593 families)	Caucasians and Chinese Han	Alcohol drinking and alcohol consumption: Self-reporting through the DIGS		Significantly associated with alcohol drinking in the GWAS study (p=8.72×10 ⁻⁷)
	rs4268066	Chen <i>et al.</i>	2012	GWAS, FBAS, CGAS	GWAS: n=904; (males=465), CCAS1: n=761; CCAS2: n=2955; FBAS: n=1972 (593 families)	Caucasians and Chinese Hans	Alcohol drinking and alcohol consumption: Self-reporting through the DIGS		Significantly associated with alcohol drinking in the GWAS study (p=3.44×10 ⁻⁷)
	rs10953881	Chen <i>et al.</i>	2012	GWAS, FBAS, CGAS	GWAS: n=904; (males=465), CCAS1: n=761; CCAS2: n=2955; FBAS: n=1972 (593 families)	Caucasians and Chinese Hans	Alcohol drinking and alcohol consumption: Self-reporting through the DIGS		Significantly associated with alcohol drinking in the GWAS study (p=8.21×10 ⁻⁷)
	rs10953885	Chen <i>et al.</i>	2012	GWAS, FBAS, CGAS	GWAS: n=904; (males=465), CCAS1: n=761; CCAS2: n=2955; FBAS: n=1972 (593 families)	Caucasians and Chinese Hans	Alcohol drinking and alcohol consumption: Self-reporting through the DIGS		Significantly associated with alcohol drinking in the GWAS study (p=6.63×10 ⁻⁷)
	rs4518581	Chen <i>et al.</i>	2012	GWAS, FBAS, CGAS	GWAS: n=904; (males=465), CCAS1: n=761; CCAS2: n=2955; FBAS: n=1972 (593 families)	Caucasians and Chinese Hans	Alcohol drinking and alcohol consumption: Self-reporting through the DIGS		Significantly associated with alcohol drinking in the GWAS study (p=4.07×10 ⁻⁷)
	rs7812233	Chen <i>et al.</i>	2012	GWAS, FBAS, CGAS	GWAS: n=904; (males=465), CCAS1: n=761; CCAS2: n=2955; FBAS: n=1972 (593 families)	Caucasians and Chinese Hans	Alcohol drinking and alcohol consumption: Self-reporting through the DIGS		Significantly associated with alcohol drinking in the GWAS study (p=8.59×10 ⁻⁷)

rs6466686	Chen <i>et al.</i>	2012	GWAS, FBAS, CGAS	GWAS: n=904 ; (males=465), CCAS1: n=761 ; CCAS2: n=2955 ; FBAS: n=1972 (593 families)	Caucasians and Chinese Hans	Alcohol drinking and alcohol consumption: Self-reporting through the DIGS	Significantly associated with alcohol drinking in the GWAS study ($p=5.86\times10^{-6}$)
rs4730908	Chen <i>et al.</i>	2012	GWAS, FBAS, CGAS	GWAS: n=904 ; (males=465), CCAS1: n=761 ; CCAS2: n=2955 ; FBAS: n=1972 (593 families)	Caucasians and Chinese Hans	Alcohol drinking and alcohol consumption: Self-reporting through the DIGS	Significantly associated with alcohol drinking in the GWAS study ($p=1.12\times10^{-7}$)
rs170099	Chen <i>et al.</i>	2012	GWAS, FBAS, CGAS	GWAS: n=904 ; (males=465), CCAS1: n=761 ; CCAS2: n=2955 ; FBAS: n=1972 (593 families)	Caucasians and Chinese Hans	Alcohol drinking and alcohol consumption: Self-reporting through the DIGS	Significantly associated with alcohol drinking in the GWAS study ($p=7.16\times10^{-7}$)
rs4295599	Chen <i>et al.</i>	2012	GWAS, FBAS, CGAS	GWAS: n=904 ; (males=465), CCAS1: n=761 ; CCAS2: n=2955 ; FBAS: n=1972 (593 families)	Caucasians and Chinese Hans	Alcohol drinking and alcohol consumption: Self-reporting through the DIGS	Significantly associated with alcohol consumption in the caucasian replication sample ($p=5.79\times10^{-5}$)
ANXA11							
rs2789686	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mixed: mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: modified version of SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence diagnosis ($p=1.4\times10^{-5}$)
AOX1							
rs2241080	Kendler <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=3169 (EA n=2357 ; AA n=812)	Mixed: European-American and African-American	Symptoms of alcohol dependence: CIDI-SF	Significantly associated with alcohol dependence symptoms ($p=0.005$)
AP4M1							
rs999885	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence ($p=0.0320$)
APBB1IP							
rs786870	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: modified version of SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence diagnosis ($p=0.00804$)

ARNTL	rs6486120	Kovanen <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=1023 participants (males=825)	Finns	Alcohol dependence, alcohol abuse: DSM-IV	Nominally associated with alcohol consumption (g/kg/week) in controls being the T allele predisposing
ARSJ	rs12645879	Kalsi <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=1978	Irish, UK and others of European descent	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for the IASP SAD sample and DSM-IV and DSM-III-R criteria for the COGA sample.	Nominally significant associated with alcohol dependence in the FBAS sample (p=0.027).
	rs4441820	Kalsi <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=1978	Irish, UK and others of European descent	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for the IASP SAD sample and DSM-IV and DSM-III-R criteria for the COGA sample.	Nominally significant associated with alcohol dependence in the FBAS sample (p=0.012).
ASNT1	rs228008	Hill <i>et al.</i>	2012	FBAS	n=418 sib pairs	American	Alcohol dependence: DSM-III	Significantly associated with alcohol dependence affected status (p=0.012).
ATP2B1	rs882968	Zuo <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	EA and AA	Alcohol dependence: DSM-IV	Significantly associated with alcohol dependence in the European-American sample (p=3.6*10 ⁻⁶)
ATP8A2	rs7983722	Zuo <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV	Significantly associated with alcohol dependence in the European-American sample (p=4.1*10 ⁻⁶)
ATXN7L1	rs4844491	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0116).
AUTS2	rs6943555	Schumann <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=47501 (aprox. 34% males)	Caucasians	Alcohol consumption	Significantly associated with alcohol consumptions (p=0.00000004)
BAG3	rs196335	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=1.7; p=0.00013) and early onset alcoholism (OR=1.5; p=0.019) in the EA sample.
BBX								

rs10511260	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.6; p=0.0000034) and early onset alcoholism (OR=0.7; p=0.00047) in the EA sample.
BCAP29							
rs10273733	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0494).
rs3801944	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0424).
BDNF							
rs6265	Shin <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=68 male	Koreans	Alcohol Use Disorder: Geriatric Mental State Schedule (GMS), DSM-IV criteria for dependence and abuse, and the Alcohol Screening Test of Seoul National Mental Hospital-I (p=0.019).	Participants with alcohol use disorder had significantly higher Met/Met genotype and Met allele frequency than participants without alcohol use disorder (p<0.05). The same genotype was also significantly associated with past heavy drinking (p=0.019).
BIN3							
rs98249	Namkung <i>et al.</i>	2005	GWAS	n=1614	European- American	Alcohol dependence: COGA	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0053)
rs900267	Namkung <i>et al.</i>	2005	GWAS	n=1614	European- American	Alcohol dependence: COGA	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0053)
rs310319	Namkung <i>et al.</i>	2005	GWAS	n=1614	European- American	Alcohol dependence: COGA	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0053)
BZW1L1							
rs7649435	Wang <i>et al.</i>	2012b	GWAS	n=879 in GWAS discovery sample, n=825 in FBAS	Caucasian	Alcohol dependence with withdrawal symptoms: DSM-IV	Significantly associated with alcohol withdrawal symptoms (p=0.0003).
C1orf21							
rs2001270	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: modified version of SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence diagnosis (p=1.0x10 ⁻⁴).
CALCR							
rs10250228	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0205).
rs1548457	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0108).

rs2023772	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0455).
CAMK2A							
rs887346	Karpyak <i>et al.</i>	2012b	GWAS	n=3709	European-American	Alcohol dependence: SSAGA	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.00678).
rs980272	Karpyak <i>et al.</i>	2012b	GWAS	n=3709	European-American	Alcohol dependence: SSAGA	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.00064).
CAMK2D							
rs17046072	Kalsi <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=1978	Irish, UK and others of European descent	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for the IASPSAD sample and DSM-IV and DSM-III-R criteria for the COGA sample.	Nominally significant associated with alcohol dependence in the IASPSAD sample (p=0.019).
rs2040744	Kalsi <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=1978	Irish, UK and others of European descent	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for the IASPSAD sample and DSM-IV and DSM-III-R criteria for the COGA sample.	Nominally significant associated with alcohol dependence in the IASPSAD sample (p=0.034).
CACNB2							
rs729245	Namkung <i>et al.</i>	2005	GWAS	n=1614	European-American	Alcohol dependence: COGA	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0009)
CARS							
rs12805661	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.00015) and early onset alcoholism (OR=0.7; p=0.00068) in the EA sample.
rs729662	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.000085) and early onset alcoholism (OR=0.7; p=0.00037) in the EA sample.
rs7481584	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.000095) and early onset alcoholism (OR=0.7; p=0.00047) in the EA sample.
rs377765	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.00052) and early onset alcoholism (OR=0.7; p=0.00046) in the EA sample.
rs369461	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.00052) and early onset alcoholism (OR=0.7; p=0.00046) in the EA sample.

CART	rs2239670	Jung <i>et al.</i>	2004	CGAS	n=678	Koreans	Alcohol dependence, bipolar disorder and schizophrenia: DSM-IV	Significantly higher distribution of the AA genotype ($p=0.037$) and a significantly higher frequency of the A allele ($p=0.044$) in the alcohol dependent group compared to controls
	rs13362120	Treutlein <i>et al.</i>	2009	GWAS	n=1834 for GWAS, n=2020 males for follow-up	German	Alcohol dependence: DSM-IV	Significantly associated with alcohol dependence in the GWAS ($p=5.72 \times 10^{-5}$), the follow-up study ($p=1.25 \times 10^{-2}$) and in the pooled sample ($p=1.85 \times 10^{-5}$)
CAT	rs11032702	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.5; $p=0.00052$) and early onset alcoholism (OR=0.5; $p=0.0029$) in the EA sample.
	rs2039617	Bierut <i>et al.</i>	2010	GWAS	n=3829 for GWAS, n=258 families and n=1845 individuals for follow-up analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV	Significantly associated with alcohol dependence ($p=5.9 \times 10^{-7}$)
CCDC41	rs7138291	Treutlein <i>et al.</i>	2009	GWAS	n=1834 for GWAS, n=2020 males for follow-up	German	Alcohol dependence: DSM-IV	Significantly associated with alcohol dependence in the GWAS ($p=2.46 \times 10^{-5}$), the follow-up study ($p=4.10 \times 10^{-2}$) and in the pooled sample ($p=3.68 \times 10^{-5}$).
	rs10774610	Takeuchi <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=1462	Japanese	Drinking behavior: Drinking frequency	Significantly associated with drinking behavior ($p=9 \times 10^{-120}$)
CCDC63	rs10849915	Baik <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=1721 males	Koreans	Alcohol consumption: AUDIT	Significantly associated with heavy drinking ($p=1 \times 10^{-23}$)
	A81G	Miyasaka <i>et al.</i>	2004	CGAS	n=1176 males only	Japanese	Alcohol dependence: DSM-III-R criteria for alcohol dependence.	The frequency of the -81G allele was significantly higher in alcoholics than in controls ($p=0.023$).
CCRK	rs2000978	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during heaviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption ($p=0.0387$).

rs560019	Yu <i>et al.</i>	2008	GWAS	n=1562	European-American and African-American	Alcohol dependence or abuse: SSADDA	Significantly associated with alcohol dependence in AA ($p=0.02$), EA ($p=0.03$) and in the pooled sample ($p=0.002$).
CDKAL1							
rs1498426	Namkung <i>et al.</i>	2005	GWAS	n=1614	European-American	Alcohol dependence: COGA	Significantly associated with alcohol dependence ($p=0.006$)
CDH13							
rs11640875	Treutlein <i>et al.</i>	2009	GWAS	n=1834 for GWAS, n=2020 males for follow-up	German	Alcohol dependence: DSM-IV	Significantly associated with alcohol dependence in the GWAS ($p=5.25 \times 10^{-4}$), the follow-up study ($p=9.85 \times 10^{-3}$) and in the pooled sample ($p=1.84 \times 10^{-5}$).
CDK14							
rs3802030	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol dependence: COGA (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence ($p=0.011$).
CDK6							
rs8	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol dependence: COGA (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence ($p=0.0272$).
CEACAM6							
rs2701	Kendler <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=3169 (EA n=2357 ; AA n=812)	European-American and African-American	Symptoms of alcohol dependence: CIDI-SF	Significantly associated with alcohol dependence symptoms ($p=0.0236$)
CHRM2							
rs1378650	Wang <i>et al.</i>	2004	FBAS	n=2310	Mostly Caucasians	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence, Fighner criteria for alcohol dependence.	Significantly associated with alcohol dependence ($p<0.05$).
rs1824024	Jung <i>et al.</i>	2011	CGAS	n=350 (males=259)	Koreans	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence, Fighner criteria for alcohol dependence, AUDIT and ADS.	The GG genotype was significantly associated, after multiple correction, with higher AUDIT ($p=0.005$) and higher ADS score ($p=0.003$) in alcohol dependent patients
	Wang <i>et al.</i>	2004	FBAS	n=2310	Mostly Caucasians	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence, Fighner criteria for alcohol dependence.	Significantly associated with alcohol dependence ($p<0.05$).
rs324640	Wang <i>et al.</i>	2004	FBAS	n=2310	Mostly Caucasians	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence, Fighner criteria for alcohol dependence.	Significantly associated with alcohol dependence ($p<0.05$).

CHRM5	rs324650	Jung <i>et al.</i>	2011	CGAS	n=350 (males=259)	Koreans	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence, AUDIT and ADS.	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.03).
	rs8191992	Wang <i>et al.</i>	2004	FBAS	n=2310	Mostly Caucasians	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence, Fighner criteria for alcohol dependence.	Significantly associated with alcohol dependence (p<0.05).
	rs324548	Wang <i>et al.</i>	2004	FBAS	n=2310	Mostly Caucasians	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence, Fighner criteria for alcohol dependence.	Significantly associated with alcohol dependence (p<0.05).
	rs8030094	Wang <i>et al.</i>	2004	FBAS	n=2310	Mostly Caucasians	Alcohol dependence: COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p<0.05).
CHRNA3	rs8030094	Tabakoff <i>et al.</i>	2009	GWAS	n=522 males	Caucasians	Alcohol Dependence. AUDADIS, DSM-IV and ICD-10 criteria of alcohol abuse, dependence and withdrawal syndromes	Significantly associated with alcohol consumption (p=0.0002).
	rs1051730	Wang <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=3184	European-American and African-American	Discovery sample: Alcohol dependence: SSAGA /DSM-IV criteria for alcohol dependence. Replication sample:Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence.	Significantly associated with alcohol dependence after multiple testing per FDR in the whole discovery sample (p=0.016).
	rs6495307	Wang <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=3184	European-American and African-American	Discovery sample: Alcohol dependence SSAGA /DSM-IV criteria for alcohol dependence. Replication sample: Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence.	Significantly associated with alcohol dependence after multiple testing per FDR in the whole discovery sample (p=0.01).
	rs8023462	Schlaepfer <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=2126 (males=1131)	Caucasian, Hispanics and African-American	Alcohol and tobacco use behaviors: Composite International Diagnostic Interview - Substance Abuse Module (CIDI-SAM)	Nominally significantly associated with age of first alcohol use in the pooled (p=0.020) and in the Caucasian only sample (p=0.014).
CHRNA4	rs2229959	Ehringer <i>et al.</i>	2007	AS	n= 1068	Caucasian, Hispanics, African-American and others	Alcohol dependence: CIDI-SAM, DSM-IV criteria for dependence or abuse	Significantly associated with alcohol use in the past 6 month (p=0.008).

rs2273500	Ehringer <i>et al.</i>	2007	AS	n= 1068	Caucasian, Hispanics, African-American and others	Alcohol dependence: CIDI-SAM, DSM-IV criteria for dependence or abuse.	Significantly associated with alcohol use in the past 6 month ($p=0.022$).
rs2273506	Ehringer <i>et al.</i>	2007	AS	n= 1068	Caucasian, Hispanics, African-American and others	Alcohol dependence: CIDI-SAM, DSM-IV criteria for dependence or abuse.	Significantly associated with alcohol use in the past 6 month ($p=0.032$).
rs3787138	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factors score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption ($p=0.022$).
rs6011776	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factors score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption ($p=0.0139$).
CHRNA5							
rs11637635	Wang <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=3184	European-American and African-American	Discovery sample: Alcohol dependence: SSAGA /DSM-IV criteria for alcohol dependence. Replication sample: Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence.	Significantly associated with alcohol dependence in whole replication sample ($p=0.001$).
rs1979906	Wang <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=3184	European-American and African-American	Discovery sample: Alcohol dependence: SSAGA /DSM-IV criteria for alcohol dependence. Replication sample: Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence.	Significantly associated with alcohol dependence after multiple testing per FDR in the combined discovery sample ($p=0.008$) and in the whole combined replication sample ($p=0.002$).
rs3841324	Wang <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=3184	European-American and African-American	Discovery sample: Alcohol dependence: SSAGA /DSM-IV criteria for alcohol dependence. Replication sample: Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence.	Significantly associated with alcohol dependence after multiple testing per FDR in the whole discovery sample ($p=0.005$).
	Sherva <i>et al.</i>	2010	FBAS CGAS	n=3821 for FBAS discovery sample (aprox. 53% males); n=3388 for CGAS replication sample (aprox. 55% males)	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence in the EA FBAS discovery sample ($p=0.004$) and in the AA CCAS replication sample ($p=0.03$)

rs514743	Schlaepfer <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=2126 (males=1131)	Caucasian, Hispanics and African-American	Alcohol and tobacco use behaviors. CIDI-SAM	Nominally significantly associated with age of first alcohol use in the pooled sample (p= .022).
rs555018	Wang <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=3184	European-American and African-American	Discovery sample: Alcohol dependence: SSAGA /DSM-IV criteria for alcohol dependence. Replication sample: Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence.	Significantly associated with alcohol dependence in whole replication sample (p=0.0005).
rs588765	Wang <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=3184	European-American and African-American	Discovery sample: Alcohol dependence: SSAGA /DSM-IV criteria for alcohol dependence. Replication sample: Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence.	Significantly associated with alcohol dependence in whole replication sample (p=0.0003)
rs601079	Wang <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=3184	European-American and African-American	Discovery sample: Alcohol dependence: SSAGA /DSM-IV criteria for alcohol dependence. Replication sample: Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence.	Significantly associated with alcohol dependence after multiple testing per FDR in the whole discovery sample (p=0.026).
rs621849	Wang <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=3184	European-American and African-American	Discovery sample: Alcohol dependence: SSAGA /DSM-IV criteria for alcohol dependence. Replication sample: Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence.	Significantly associated with alcohol dependence after multiple testing per FDR in the discovery sample (p=0.004)
	Sherva <i>et al.</i>	2010	FBAS CGAS	n=3821 for FBAS discovery sample (aprox. 53% males); n=3388 for CCAS replication sample	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence in the EA FBAS discovery sample (p=0.05) and in the AA CCAS replication sample (p=0.007)
rs647041	Wang <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=3184	European-American and African-American	Discovery sample: Alcohol dependence: SSAGA /DSM-IV criteria for alcohol dependence. Replication sample: Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence.	Significantly associated with alcohol dependence in whole replication sample (p=0.001).
rs6495306	Wang <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=3184	European-American and African-American	Discovery sample: Alcohol dependence: SSAGA /DSM-IV criteria for alcohol dependence. Replication sample: Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence.	Significantly associated with alcohol dependence in whole replication sample (p=0.001).
rs680244	Wang <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=3184	European-American and African-American	Discovery sample: Alcohol dependence: SSAGA /DSM-IV criteria for alcohol dependence. Replication sample: Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence.	Significantly associated with alcohol dependence after multiple testing per FDR in the combined discovery sample (p=0.003) and in the whole combined replication sample (p=0.002).

rs684513	Sherva <i>et al.</i>	2010	FBAS CGAS	n=3821 for FBAS discovery sample (approx. 53% males); n=3388 for CCAS replication sample (approx. 55% males)	European- American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence in the EA FBAS discovery sample (p=0.004) and in the AA CCAS replication sample (p=0.04)
rs692780	Wang <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=3184	European- American and African-American	Discovery sample: Alcohol dependence: SSAGA /DSM-IV criteria for alcohol dependence. Replication sample: Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence.	Significantly associated with alcohol dependence after multiple testing per FDR in the combined discovery sample (p=0.001) and in the whole combined replication sample (p=0.002).
rs951266	Sherva <i>et al.</i>	2010	FBAS CGAS	n=3821 for FBAS discovery sample (approx. 53% males); n=3388 for CCAS replication sample (approx. 55% males)	European- American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence in the AA FBAS discovery sample (p=0.02)
rs17408276	Sherva <i>et al.</i>	2010	FBAS CGAS	n=3821 for FBAS discovery sample (approx. 53% males); n=3388 for CCAS replication sample (approx. 55% males)	European- American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence in the EA FBAS discovery sample (p=0.03)
rs11637890	Sherva <i>et al.</i>	2010	FBAS CGAS	n=3821 for FBAS discovery sample (approx. 53% males); n=3388 for CCAS replication sample (approx. 55% males)	European- American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence in the EA FBAS discovery sample (p=0.03)
rs615470	Sherva <i>et al.</i>	2010	FBAS CGAS	n=3821 for FBAS discovery sample (approx. 53% males); n=3388 for CCAS replication sample (approx. 55% males)	European- American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV and SSAGA	Significantly associated with alcohol dependence in the AA CCAS replication sample, reaching experiment-wide threshold (p=0.02)
	Wang <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=3184	European- American and African-American	Discovery sample: Alcohol dependence: SSAGA /DSM-IV criteria for alcohol dependence. Replication sample: Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence.	Significantly associated with alcohol dependence in the whole replication sample (p=0.001).
rs578776	Sherva <i>et al.</i>	2010	FBAS CGAS	n=3821 for FBAS discovery sample (approx. 53% males); n=3388 for CCAS replication sample (approx. 55% males)	European- American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV and SSAGA	Significantly associated with alcohol dependence in the AA CCAS replication sample, reaching experiment-wide threshold (p=0.03)
rs1072003	Hoft <i>et al.</i>	2009a	FBAS	n=1071 (227 families and 479 individuals without sibling; males=48.1%)	Mostly caucasian	Alcohol Use: CIDI-SAM interview criteria.	Nominally associated with a composi of quantitatively measured alcohol-related behaviors (p=0.015): average number of drinks, number of blackouts, total number of DSM-IV abuse and dependence symptoms, and number of unsuccessful quit attempts.

CHRNA6

rs16891604	Landgren <i>et al.</i>	2009	CGAS	n= 417 (males=214)	Caucasians (Spanish)	Alcohol consumption (heavy, moderate drinker and abstainers). Drinking questionnaire for Standard Drink Units assessment.	Nominally significant associated with alcohol consumption ($p=0.0021$). The AC genotype was found more frequently among heavy alcohol consumers in comparison to moderate drinker or abstainers.
rs2304297	Hoft <i>et al.</i>	2009a	FBAS	n=1071 (227 families and 479 individuals without sibling; males=48.1%)	Mostly caucasian	Alcohol Use: CIDI-SAM Interview criteria.	Nominally associated with a composit of quantitatively measured alcohol dependence-related behaviors ($p=0.012$): average number of drinks, number of blackouts, total number of DSM-IV abuse and dependence symptoms, and number of unsuccessful quit attempts.
rs992413	Hoft <i>et al.</i>	2009a	FBAS	n=1071 (227 families and 479 individuals without sibling; males=48.1%)	Mostly caucasian	Alcohol Use: CIDI-SAM Interview criteria.	Significantly associated with a composit of quantitatively measured alcohol dependence-related behaviors ($p=0.003$): average number of drinks, number of blackouts, total number of DSM-IV abuse and dependence symptoms, and number of unsuccessful quit attempts.
CHRNA3							
rs13280604	Hoft <i>et al.</i>	2009a	FBAS	n=1071 (227 families and 479 individuals without sibling; males=48.1%)	Mostly caucasian	Alcohol Use: CIDI-SAM Interview criteria.	Significantly associated with a composit of quantitatively measured alcohol dependence-related behaviors ($p=0.005$): average number of drinks, number of blackouts, total number of DSM-IV abuse and dependence symptoms, and number of unsuccessful quit attempts.
CHRNA4							
rs11634351	Schlaepfer <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=2126 (males=1131)	Caucasian, Hispanics and African-American	Alcohol use behaviors: CIDI-SAM	Significantly associated after multiple correction with age of first alcohol use in the pooled ($p=0.007$), the Caucasians ($p=0.007$) and in the African-Americans sample ($p=0.005$).
rs11636753	Brons <i>et al.</i>	2012	FBAS	n=1428 (735 families)	Finnish	Alcohol use, abuse and dependence: SSAGA, Maxdrinks	Significant associated with regular drinking ($p=0.0029$).
rs1948	Schlaepfer <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=2126 (males=1131)	Caucasian, Hispanics and African-American	Alcohol use behaviors: CIDI-SAM	Nominally significantly associated with age of first alcohol use in the pooled sample, and significant associated after multiple correction with with age of first alcohol use in the Caucasian sample.
CMKLR1							
rs4964684	Zuo <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927 ; AA n=1189)	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample ($p=5.1*10^{-6}$)
CNR1							
rs1049353	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption ($p=0.0313$).

rs1535255	Herman <i>et al.</i>	2006	CGAS	n= 1367	European-American and African-American	Alcohol dependence: SCID and SSADA	Nominal association for the minor allele G with alcohol dependence in EA (p=0.04).
rs6454674	Zuo <i>et al.</i>	2007	CGAS	n=1001 (males=592)	European-American and African-American	Alcohol dependence: SCID and SSADA	The G allele increases significantly the risk for alcohol dependence (p<0.04).
CNR2							
rs2501432	Ishiguro <i>et al.</i>	2007	CGAS	n=1272	Japanese	Alcohol dependence: DSM-III-R criteria for alcohol dependence	The GG (Q) genotype was significantly more frequent in alcoholics (p=0.009).
CNTNAP2							
rs851712	Lind <i>et al.</i>	2010	GWAS	n=9669 for GWAS analysis, n=3540 for replication analysis	GWAS: Australian with Mostly Anglo-Celtic and Northern European ancestry. Replication analysis: Dutch	alcohol dependence: Australian Twin Registry: SSAGA, CIDI. Dutch replication sample: CIDI, CAGE	Significantly associated with alcohol dependence (p=2.61x10 ⁻⁶)
COG5							
rs7785892	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0146).
COL25A1							
rs1526141	Kalsi <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=1978	Irish, UK and others of European descent	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for the IASP SAD sample and DSM-IV and DSM-III-R criteria for the COGA sample.	Nominally significant associated with alcohol dependence in the FBAS sample (p=0.046).
COX7C							
rs6888626	Zuo <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=9.9*10 ⁻⁶)
COMT							
rs4680	Enoch <i>et al.</i>	2006	CGAS	n=342 (males=141)	Plain American Indians	Alcohol dependence: DMS-III-R, SADS-L	Val152 allele was significantly associated with alcohol dependence (p=0.022).
	Wang <i>et al.</i>	2001	FBAS	n=70 (males=54)	Germans	Alcohol dependence: DSM-III-R criteria	Significant overtransmission of the low-activity allele in early-onset alcohol dependent subjects (p<0.028).
	Voisey <i>et al.</i>	2011	CGAS	n=481 (males=176)	Caucasian	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly but marginally associated with alcohol dependence at allelic level (p=0.049).

	Ser'y et al.	2006	CGAS	n=799 (males=430)	Caucasian	Alcohol dependence: DSM-IV criteria, MAST and CAGE	Significant difference between alcohol dependent males and male controls in allele and genotype frequencies (p=0.007 and p<0.04, respectively)
rs165774	Voisey et al.	2011	CGAS	n=481 (males=176)	Caucasian	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence at allelic (p=0.019) and genotype level. Individuals with the GG (p=0.012) or GA (p=0.029) genotype were more than twice as likely to be alcohol dependent than individuals with the AA genotype.
rs174696	Agrawal et al.	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during heaviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0479).
CPAMD8							
rs2353203	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=1.4; p=0.00038) and early onset alcoholism (OR=1.4; p=0.0016) in the EA sample.
CPM							
rs1144962	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.00016) and early onset alcoholism (OR=0.7; p=0.0009) in the EA sample.
rs1195812	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.00053) and early onset alcoholism (OR=0.7; p=0.0025) in the EA sample.
CREBBP							
rs3025684	Kumar et al.	2011	CGAS	n=260 males	Bengali-Hindu	Alcohol dependence: DSM-IV and ASI	The A allele was significant associated with alcohol dependence (OR: 3.22; p=0.0007)
CRHR1							
rs110402	Chen et al.	2010	FBAS	n=1049 (209 families)	Caucasian	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.019)
rs242924	Chen et al.	2010	FBAS	n=1049 (209 families)	Caucasian	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.010)
rs242937	Chen et al.	2010	FBAS	n=1049 (209 families)	Caucasian	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.003)

rs242947	Chen <i>et al.</i>	2010	FBAS	n=1049 (209 families)	Caucasian	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.005)
rs878886	Chen <i>et al.</i>	2010	FBAS	n=1049 (209 families)	Caucasian	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.041)
rs878887	Chen <i>et al.</i>	2010	FBAS	n=1049 (209 families)	Caucasian	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.048)
CYP2							
rs1900157	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence: COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=7.62x10 ⁻⁴)
CYP2E1							
rs2031920	Konishi <i>et al.</i>	2003	CGAS	n=205 males	Mexican American	Alcohol dependence: SSAGA	The frequency of the mutant allele (c1/c2: c2/c2) was significantly higher in alcoholics than in non-alcoholics (p<0.05).
	Sun <i>et al.</i>	2002	CGAS	n=332 males	Japanese	Problem drinking behavior: KAST	Participants with the c1/c2 genotype showed a significantly higher frequency in heavy drinkers compared with those having the c1/c1 genotype (p=0.015).
rs2864987	Cichoz-Lach <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=204 males	Caucasians (Polish)	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Alcohol dependent subjects with c1/c2 genotype became alcohol dependent significantly earlier than homozygous c1/c1 alcohol dependent subjects
CYT1.1							
rs16836497	Chen <i>et al.</i>	2012	GWAS, FBAS, CGAS	GWAS: n=904; (males=465), CCAS1: n=761; CCAS2: n=2955; FBAS: n=1972 (593 families)	Caucasians and Chinese Hans	Alcohol drinking and alcohol consumption: Self-reporting through the DIGS	Significantly associated with alcohol drinking in the GWAS study (p=3.36x10 ⁻⁶) and with alcohol consumption in the replication study (p=7.46x10 ⁻⁶)
DBH							
rs6271	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factors score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during heaviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0189).
rs1108580	Könke <i>et al.</i>	2006	CGAS	n=310 (males=235)	German descent	Alcohol dependence: SCID	The A allele was significantly more frequent in alcoholics than in controls even after Bonferroni adjustment (p=0.02).
DDC							

rs3779084	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0008).
rs880028	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.001).
rs732215	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0011).
rs2122822	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0023).
rs4490786	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0031).
DGKB							
rs9639213	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0286).
DHRS3							
rs3010931	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.5; p=0.00039) and early onset alcoholism (OR=0.5; p=0.0019) in the EA sample.
DKK2							
rs399087	Kalst <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=1978	Irish, UK and others of European descent	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for the IAPSAD sample and DSM-IV and DSM-III-R criteria for the COGA sample.	Significantly associated after Bonferroni-correction with counts of DSM-IV alcohol dependence symptoms in the IAPSAD sample (p=0.0004) and also in the COGA replication sample (p=0.038).

rs419558	Kalsi <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=1978	Irish, UK and others of European descent	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for the IASP SAD sample and DSM-IV and DSM-III-R criteria for the COGA sample.	Significantly associated after Bonferroni-correction with counts of DSM-IV alcohol dependence symptoms in the IASP SAD sample (p=0.0004) and also in the COGA replication sample (p=0.021).
rs419764	Kalsi <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=1978	Irish, UK and others of European descent	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for the IASP SAD sample and DSM-IV and DSM-III-R criteria for the COGA sample.	Significantly associated after Bonferroni-correction with counts of DSM-IV alcohol dependence symptoms in the IASP SAD sample (p=0.009) and also in the COGA replication sample (p=0.004).
rs427983	Kalsi <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=1978	Irish, UK and others of European descent	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for the IASP SAD sample and DSM-IV and DSM-III-R criteria for the COGA sample.	Significantly associated after Bonferroni-correction with counts of DSM-IV alcohol dependence symptoms in the IASP SAD sample (p=0.003) and also significantly associated in the COGA replication sample (p=0.021).
rs447372	Kalsi <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=1978	Irish, UK and others of European descent	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for the IASP SAD sample and DSM-IV and DSM-III-R criteria for the COGA sample.	Nominally significant associated with alcohol dependence in the FBAS IASP SAD (p=0.016) and with counts of DSM-IV alcohol dependence symptoms in the COGA sample (p=0.001)
DRD1							
rs4532	Kim <i>et al.</i>	2007	CGAS	n=808 males	Koreans.	Alcohol dependence: DSM-IV criteria AUDIT and ADS	Significantly associated with AUDIT score (e.g severity of alcohol related problems, p=0.002) in a dose dependent manner in the alcohol-dependent subjects.
rs686	Batel <i>et al.</i>	2008	CGAS	n=230 (males=138)	Caucasians	Alcohol dependence: DSM-IV criteria, MAST.	The T allele was significantly more frequent in alcohol dependent patients than in controls (p=0.003), where the excess becomes more important in patients with physical dependence (p=0.001) and even more in patients with withdrawal seizure (p=0.001). Also, the MAST score (p=0.026) and DSM-IV symptoms (p=0.004) were increased with the number of T alleles. Finally, the T allele was significant overrepresented in male patients vs. male controls (p=0.002).
DRD2							
rs1076560	Sasabe <i>et al.</i>	2007	CGAS	n=570 males	Japanese	Alcohol dependence or abuse: DSM-III-R criteria for alcohol dependence or abuse	The A allele (p=0.034) and the CA+AA genotype (p=0.035) were more prevalent in alcoholic patients than in the controls
rs1079597	Foley <i>et al.</i>	2004	CGAS		Caucasians	Alcohol dependence: Medical records for alcohol consumption, cerebellar vermal atrophy, hepatic encephalopathy and Wernicke-Korsakoff consumption	The B1 allele was significantly more prevalent in alcoholics than in controls (p=0.029).
rs1116313	Bhaskar <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=196 males	Indians	Alcohol dependence: MAST and AUDIT	Significantly associated with alcoholism (p=0.033).

rs1799732	Prasad <i>et al.</i>	2010	CGAS	n = 90 males	Indians	Alcohol dependence: DSM-IV criteria, AUDIT and a semi-structured questionnaire	Significantly associated with alcohol dependence (p<0.05).
rs1799978	Dick <i>et al.</i>	2007	FBAS	n=1923 (219 families)	Caucasians	Alcohol dependence: SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (Sum p=0.02) and alcohol dependence with withdrawal (sum p=0.04).
rs1800498	Bhaskar <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=196 males	Indians	Alcohol dependence: MAST and AUDIT	Significantly associated with alcoholism (p=0.03)
	Yang <i>et al.</i>	2007	CGAS, FBAS	n=1220 (males=aprox. 651)	European-American	Alcohol dependence: DSM-III-R or DSM-IV criteria for alcohol dependence in the case-control sample, and the SSADDA in the family based sample.	Nominally significant associated with alcohol dependence in the case-control sample (p=0.03)
rs2734835	Bhaskar <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=196 males	Indians	Alcohol dependence: MAST and AUDIT	Significantly associated with alcoholism (p=0.03)
rs4648318	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0043).
rs6275	Dick <i>et al.</i>	2007	FBAS	n=1923 (219 families)	Caucasians	Alcohol dependence: SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (Average p=0.02).
rs6276	Lucht <i>et al.</i>	2007	CGAS	n=330 (males=144)	Germans	Alcohol dependence: SSAGA and DSM-IV criteria for alcohol dependence.	Male subjects with the AA genotype showed significantly higher self-reported levels of alcohol consumption in comparison to G allele carriers (p=0.024).
	Grzywacz <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=213 (males=199)	Polish	Alcohol dependence and different phenotypic features of AD (Dissocial personality, Early onset, alcohol withdrawal syndrome with seizures, alcohol withdrawal syndrome with delirium tremens, withdrawal syndrome with seizures and delirium tremens). SSAGA and a standardized medical questionnaire.	The A/G genotype is associated with alcohol withdrawal syndrome with seizures (p=0.009).
rs6277	Swagell <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=456 (males=290)	Australian of British or European descent.	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	In males the CC genotype was significantly associated with alcohol dependence (OR:2.17 (p=0.014)).
	Hill <i>et al.</i>	2008	FBAS,CCAS	n=521	Caucasians	Alcohol dependence and alcohol abuse: DSM-III and III-R criteria and alcoholism by Feighner Criteria	The T allele was significantly overtransmitted from parents to affected offspring (p=0.038). In this way, alcohol dependent participants show an increased frequency of the T allele compared to unaffected non-dependent participants.

	rs5753625	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0456).
EMID2							
	rs10264271	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0309).
ENPP6							
	rs1882331	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Nominally associated with alcohol dependence diagnosis (p=1.4x10 ⁻⁵)
EPHB1							
	rs11918092	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.00097) and early onset alcoholism (OR=0.6; p=0.0013) in the EA sample.
ERAP1							
	rs13160562	Treutlein <i>et al.</i>	2009	GWAS	n=1834 for GWAS, n=2020 males for follow-up	Germans	Significantly associated with alcohol dependence in the GWAS (p=2.31x10 ⁻⁵), the follow-up study (p=2.47x10 ⁻²) and in the pooled sample (p=7.09x 10 ⁻⁶).
ESR1							
	rs6902771	Treutlein <i>et al.</i>	2009	GWAS	n=1834 for GWAS, n=2020 males for follow-up	Germans	Significantly associated with alcohol dependence in the GWAS (p=9.31x10 ⁻⁵), the follow-up study (p=3.15x10 ⁻³) and in the pooled sample (p=8.30 x 10 ⁻⁵)
EYA1							
	rs12549296	Zuo <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European- American and African-American	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=8.8*10 ⁻⁶)
EXO1							
	rs3886571	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Significantly associated with alcohol dependence (p=1.69x10 ⁻⁴).
FAM81A							
	rs7175167	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.00034) and early onset alcoholism (OR=0.6; p=0.00083) in the EA sample.
FBXL13							
	rs12113318	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0315).
FER							

	rs1896582	Namkung <i>et al.</i>	2005	GWAS	n=1614	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0088)
FHIT								
	rs1735460	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.3; p=0.00037) and early onset alcoholism (OR=0.2; p=0.000034) in the EA sample.
FLJ37562								
	rs7717860	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: modified version of SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence diagnosis (p=9.7x10 ⁻⁵)
FOSL2								
	rs12624279	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during heaviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0167).
FYN								
	rs45490695	Pastor <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=307 males	Caucasians (Spanish)	Alcohol dependence and abuse: DSM-III-R criteria for alcohol dependence and abuse	Significant higher frequency of G allele carriers in alcohol dependent subjects than in alcohol abuser subjects (p=0.015) and also a significant overrepresentation of the G allele in alcohol dependents when compared with alcohol abuser (p=0.001).
GABRA1								
	rs1157122	Dick <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.029).
	rs1350372	Dick <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.02)
	rs2279020	Dick <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.033)
	rs4263535	Dick <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.014), age of onset of regular drinking (p=0.046)
	rs4478357	Dick <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.034).

rs4608967	Dick <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with age at first drunkenness (p=0.007).
rs6565662	Dick <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.011).
rs980791	Dick <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.011).
rs998754	Dick <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.031).
GABRA2							
rs1440130	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence (p=0.05).
rs1442059	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence (p=0.03).
rs1442060	Lind <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=4597 (males=34,6%)	Northern European ancestry	Alcohol dependence: SSAGA, DSM-IIIR and DSM-IV criteria for alcohol dependence and/or abuse, and some informative quantitative measures and alcohol-related traits (number of criteria met for DSM-IIIR and DSM-IV, the principal component for factor analysis of the 7 criteria for DSM-IV and 9 criteria for DSM-IIIR and alcohol consumption (frequency, quantity, max drinks....))	Significantly associated with number of DSM-IV alcohol dependence criteria met (p=0.04) and with the single principal component factor score from DSM-IV alcohol dependence criteria (p=0.04).
rs1808851	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence (p=0.03).
rs183961	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence (p=0.04).

rs189957	Lind <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=4597 (males=34,6%)	Northern European ancestry	<p>Alcohol dependence: SSAGA, DSM-IIIR and DSM-IV criteria for alcohol dependence and/or abuse, and some informative quantitative measures and alcohol-related traits (number of criteria met for DSM-IIIR and DSM-IV, the principal component for factor analysis of the 7 criteria for DSM-IV and 9 criteria for DSM-IIIR and alcohol consumption (frequency, quantity, max drinks....))</p> <p>Significantly associated with number of DSM-IV alcohol dependence criteria met (p=0.03) and with the single principal component factor score from DSM-IV alcohol dependence criteria (p=0.03).</p>
	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	<p>Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II</p> <p>Nominally associated with alcohol dependence (p=0.04).</p>
rs279826	Lind <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=4597 (males=34,6%)	Northern European ancestry	<p>Alcohol dependence: SSAGA, DSM-IIIR and DSM-IV criteria for alcohol dependence and/or abuse, and some informative quantitative measures and alcohol-related traits (number of criteria met for DSM-IIIR and DSM-IV, the principal component for factor analysis of the 7 criteria for DSM-IVF and 9 criteria for DSM-IIIR and alcohol consumption (frequency, quantity, max drinks,.....))</p> <p>Significantly associated with number of DSM-IV alcohol dependence criteria met (p=0.02) and with the single principal component factor score from DSM-IV alcohol dependence criteria (p=0.02).</p>
	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	<p>Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II</p> <p>Nominally associated with alcohol dependence (p=0.04).</p>
	Villafuerte <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=449	Majority Caucasian	<p>Alcohol Use Disorder. DSM-IV criteria for dependence or abuse, SMAST, DIS-III and MLS Drinking and Drug History</p> <p>G allele carrier were more likely to have alcohol dependence symptoms compared to A allele carriers</p>
rs279827	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	<p>Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II</p> <p>Nominally associated with alcohol dependence (p=0.05).</p>
rs279828	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	<p>Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II</p> <p>Nominally associated with alcohol dependence (p=0.04).</p>
rs279834	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	<p>Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II</p> <p>Nominally associated with alcohol dependence (p=0.04).</p>
rs279836	Fehr <i>et al.</i>	2006	CGAS	n=345 (males=264)	Germans	<p>Alcohol dependence: DSM-IV criteria CIDI, MAST and ASI (European version).</p> <p>The T allele showed significant association with alcohol dependence (p=0.01). The association was also significant at a genotype level (p=0.04)</p>

rs279837	Covault <i>et al.</i>	2004	CGAS	n=780 (males≈aprox. 70,5%)	European-American	Alcohol dependence: SSADDA	Significantly associated with alcohol dependence (p<0.03).
	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence (p=0.05).
rs279841	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence (p=0.03).
rs279842	Bierut <i>et al.</i>	2010	GWAS	n=3829 for GWAS , n=258 families and n=1845 individuals for follow-up analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=2.29x10 ⁻²)
rs279843	Bierut <i>et al.</i>	2010	GWAS	n=3829 for GWAS , n=258 families and n=1845 individuals for follow-up analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=4.24x10 ⁻²)
	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence (p=0.05).
rs279844	Covault <i>et al.</i>	2004	CGAS	n=780 (males≈aprox. 70,5%)	European-American	Alcohol dependence: SSADDA	Significantly associated with alcohol dependence (p<0.03).
rs279845	Fehr <i>et al.</i>	2006	CGAS	n=345 (males=264)	Germans	Alcohol dependence: DSM-IV criteria CIDI, MAST and ASI (European version).	The T allele showed significant association with alcohol dependence (p=0.01). The association was also significant at a genotype level (p=0.02).
	Lind <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=4597 (males=34,6%)	Northern European ancestry	Alcohol dependence: SSAGA, DSM-IIIR and DSM-IV criteria for alcohol dependence and/or abuse, and some informative quantitative measures and alcohol-related traits (number of criteria met for DSM-IIIR and DSM-IV, the principal component for factor analysis of the 7 criteria for DSM-IVF and 9 criteria for DSM-IIIR and alcohol consumption (frequency, quantity, max drinks,....))	Significantly associated with number of DSM-IV alcohol dependence criteria met (p=0.01) and with the single principal component factor score from DSM-IV alcohol dependence criteria (p=0.01).
	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence (p=0.04).

rs279858	Bauer <i>et al.</i>	2007	AS	n=812 (males=73.4%)	European-American	Alcohol dependence: DSM-III-R criteria	The GG genotype was significantly associated with the average likelihood of drinking (p=0.0001) and heavy drinking (p=0.0001) in alcohol dependent subjects.
	Bierut <i>et al.</i>	2010	GWAS	n=3829 for GWAS, n=258 families and n=1845 individuals for follow-up analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=5.04x10 ⁻³)
	Covault <i>et al.</i>	2004	CGAS	n=780 (males=aprox. 70.5%)	European-American	Alcohol dependence: SSADDA	Significantly associated with alcohol dependence (p<0.03).
	Fehr <i>et al.</i>	2006	CGAS	n=345 (males=264)	Germans	Alcohol dependence: DSM-IV criteria CIDI, MAST and ASI (European version).	The G allele showed significant association with alcohol dependence (p=0.02)
	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence (p=0.05).
	Villafuerte <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=449	Majority Caucasian	Alcohol Use Disorder: DSM-IV criteria for dependence or abuse, SMAST, DiS-III and MLS Drinking and Drug History	G allele carrier were more likely to have alcohol dependence symptoms compared to A allele carriers
	Enoch <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=858 (males=678)	Plains American and Finnish Caucasians	Alcohol dependence and abuse: DSM-III-R criteria	Significantly associated with alcohol use disorder in the Finish sample (p=0.022).
rs279859	Lind <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=4597 (males=34.6%)	Northern European ancestry	Alcohol dependence: SSAGA, DSM-IIIR and DSM-IV criteria for alcohol dependence and/or abuse, and some informative quantitative measures and alcohol-related traits (number of criteria met for DSM-IIIR and DSM-IV, the principal component for factor analysis of the 7 criteria for DSM-IVF and 9 criteria for DSM-IIIR and alcohol consumption (frequency, quantity, max drinks,....)	Significantly associated with number of DSM-IV alcohol dependence criteria met (p=0.01) and with the single principal component factor score from DSM-IV alcohol dependence criteria (p=0.007).
rs279861	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence (p=0.05).
rs279866	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence (p=0.04).

rs279867	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence (p=0.03).
rs279869	Covault <i>et al.</i>	2004	CGAS	n=780 (males=aprox. 70,5%)	European-American	Alcohol dependence: SSADDA	Significantly associated with alcohol dependence (p<0.03).
	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence (p=0.03).
rs279871	Fehr <i>et al.</i>	2006	CGAS	n=345 (males=264)	Germans	Alcohol dependence: DSM-IV criteria CIDI, MAST and ASI (European version).	The C allele showed significant association with alcohol dependence (p=0.02). The association was also significant at a genotype level (p=0.05).
	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence (p=0.04).
rs481311	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence (p=0.04).
rs483160	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence (p=0.03).
rs495818	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence (p=0.04).
rs496650	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence (p=0.03).
rs507788	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence (p=0.03).
rs526752	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence (p=0.03).

rs529826	Covault <i>et al.</i>	2004	CGAS	n=780 (males=aprox. 70.5%)	European-American	Alcohol dependence: SSADDA	Significantly associated with alcohol dependence ($p<0.03$).
rs530329	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence ($p=0.03$).
rs532780	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence ($p=0.03$)
rs534459	Covault <i>et al.</i>	2004	CGAS	n=780 (males=aprox. 70.5%)	European-American	Alcohol dependence: SSADDA	Significantly associated with alcohol dependence ($p<0.03$).
rs548583	Bierut <i>et al.</i>	2010	GWAS	n=3829 for GWAS , n=258 families and n=1845 individuals for follow-up analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence ($p=1.05\times10^{-2}$)
	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence ($p=0.04$).
rs561779	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence ($p=0.04$).
rs567926	Fehr <i>et al.</i>	2006	CGAS	n=345 (males=264)	Germans	Alcohol dependence: DSM-IV criteria CIDI, MAST and ASI (European version).	The C allele showed significant association with alcohol dependence ($p=0.02$)
rs572227	Bierut <i>et al.</i>	2010	GWAS	n=3829 for GWAS , n=258 families and n=1845 individuals for follow-up analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence ($p=8.8\times10^{-3}$)
	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence ($p=0.05$).
rs573400	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence ($p=0.05$)

rs576666	Philibert <i>et al.</i>	2009	AS	n=516 (males n=231)	Mostly White ancestry	Alcohol dependence: DSM-IV criteria for alcohol dependence and the SSAGA-II	Nominally associated with alcohol dependence (p=0.05)
rs9291283	Soyka <i>et al.</i>	2008	CGAS	n= 586 (males=384)	Germans	Alcohol dependence: SCID, ICD-10 criteria for alcohol dependence and the SSAGA	The C allele was significantly associated to alcohol dependence (p=0.006).
GABRA6							
1519T>C	Han <i>et al.</i>	2008	AS	n=98 males	Koreans	Alcohol dependence: DSM-IV	T allele was significant associated with greater changes in alcohol craving during treatment (p=0.02)
	Radel <i>et al.</i>	2005	CGAS	n=944	Finns and Southwestern Native Americans	Alcohol dependence: DSM-III-R criteria	The T allele was significant associated with alcohol dependence in Finns (p=0.01) and in Southwestern Native Americans (p=0.03).
GABRB2							
rs10051667	Tabakoff <i>et al.</i>	2009	GWAS	n=522 males	Caucasians	Alcohol Dependence. AUDADIS, DSM-IV and ICD-10 criteria of alcohol abuse, dependence and withdrawal syndromes	Significantly associated with alcohol consumption (p<0.0001).
rs2229944	Foley <i>et al.</i>	2004	CGAS	n=187	Caucasians	Alcohol dependence: Medical records for alcohol consumption, cerebellar vermal atrophy, hepatic encephalopathy and Wernicke-Korsakoff consumption	The T allele was significantly more prevalent in alcoholics compared to controls (p=0.012).
	Radel <i>et al.</i>	2005	CGAS	n=944	Finns and Southwestern Native Americans	Alcohol dependence: DSM-III-R criteria	The T allele was significant associated with alcohol dependence in Finns (p=0.01) and in Southwestern Native Americans (p=0.008).
rs11949658	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0061).
GABRB3							
rs7179279	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0475).
GABRG1							

rs10032631	Enoch <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=858 (males=678)	Plains American and Finnish Caucasians	Alcohol dependence and abuse: DSM-III-R criteria	Significantly associated with alcohol use disorder in Plain Indians (p=0.002) and Finish sample (p=0.028).
rs10033451	Covault <i>et al.</i>	2008	CGAS	n=1882 (males=aprox. 58.44%)	European-American and African-American	Alcohol dependence: SCID and SSADDA	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.001).
rs10938427	Enoch <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=858 (males=678)	Plains American and Finnish Caucasians	Alcohol dependence and abuse: DSM-III-R criteria	Significantly associated with alcohol use disorder in the Finish sample (p=0.007).
rs12511372	Enoch <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=858 (males=678)	Plains American and Finnish Caucasians	Alcohol dependence and abuse: DSM-III-R criteria	Significantly associated with alcohol use disorder in Plain Indians (p=0.0006) and Finish sample (p=0.009).
rs1391168	Drgon <i>et al.</i>	2006	CGAS	n=177	European-American and African-American	Alcohol dependence: COGA criteria	Nominally genotypically associated with alcohol dependence (p=0.04)
rs1394344	Enoch <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=858 (males=678)	Plains American and Finnish Caucasians	Alcohol dependence and abuse: DSM-III-R criteria	Significantly associated with alcohol use disorder in Plain Indians (p=0.010) and Finish sample (p=0.031).
rs1497568	Enoch <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=858 (males=678)	Plains American and Finnish Caucasians	Alcohol dependence and abuse: DSM-III-R criteria	Significantly associated with alcohol use disorder in Plain Indians (p=0.001) and Finish sample (p=0.020).
rs1497570	Enoch <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=858 (males=678)	Plains American and Finnish Caucasians	Alcohol dependence and abuse: DSM-III-R criteria	Significantly associated with alcohol use disorder in Plain Indians (p=0.002) and Finish sample (p=0.018).
rs1497571	Ray <i>et al.</i>	2009	AS	n= 124 (males =85)	Majority caucasian	Hazardous drinking: AUDIT	Significantly associated with drinking patterns such that T allele carrier reported a lower average of drinks per episode over the past year (p<0.01), lower maximum number of drinks per drinking episode per year (p<0.05) and AUDIT score (p<0.05)
rs1497575	Enoch <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=858 (males=678)	Plains American and Finnish Caucasians	Alcohol dependence and abuse: DSM-III-R criteria	Significantly associated with alcohol use disorder in Plain Indians (p=0.0003) and Finish sample (p=0.017).

rs1504497	Enoch <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=858 (males=678)	Plains American and Finnish Caucasians	Alcohol dependence and abuse: DSM-III-R criteria	Significantly associated with alcohol use disorder in Finish sample (p= 0.046).
rs17639557	Enoch <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=858 (males=678)	Plains American and Finnish Caucasians	Alcohol dependence and abuse: DSM-III-R criteria	Significantly associated with alcohol use disorder in the Finish sample (p= 0.019).
rs2221020	Enoch <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=858 (males=678)	Plains American and Finnish Caucasians	Alcohol dependence and abuse: DSM-III-R criteria	Significantly associated with alcohol use disorder in Plain Indians (p=0.003) and Finish sample (p=0.006).
rs4695138	Enoch <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=858 (males=678)	Plains American and Finnish Caucasians	Alcohol dependence and abuse: DSM-III-R criteria	Significantly associated with alcohol use disorder in Finish sample (p= 0.022).
rs4695146	Enoch <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=858 (males=678)	Plains American and Finnish Caucasians	Alcohol dependence and abuse: DSM-III-R criteria	Significantly associated with alcohol use disorder in the Finish sample (p= 0.013).
rs494270	Enoch <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=858 (males=678)	Plains American and Finnish Caucasians	Alcohol dependence and abuse: DSM-III-R criteria	Significantly associated with alcohol use disorder in the Finish sample (p=0.025).
rs6447493	Enoch <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=858 (males=678)	Plains American and Finnish Caucasians	Alcohol dependence and abuse: DSM-III-R criteria	Significantly associated with alcohol use disorder in Plain Indians (p=0.001) and Finish sample (p= 0.012).
rs6813633	Enoch <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=858 (males=678)	Plains American and Finnish Caucasians	Alcohol dependence and abuse: DSM-III-R criteria	Significantly associated with alcohol use disorder in Plain Indians (p= 0.0003) and Finish sample (p=0.014)
rs6824361	Enoch <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=858 (males=678)	Plains American and Finnish Caucasians	Alcohol dependence and abuse: DSM-III-R criteria	Significantly associated with alcohol use disorder in Plain Indians(p=0.0002) and Finish sample (p=0.035).

rs7654165	Covault <i>et al.</i>	2008	CGAS	n=1882 (males=aprox. 58.44%)	European-American and African-American	Alcohol dependence: SCID and SSADDA	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.001).
rs976156	Enoch <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=858 (males=678)	Plains American and Finnish Caucasians	Alcohol dependence and abuse: DSM-III-R criteria	Significantly associated with alcohol use disorder in Plain Indians (p=0.001) and Finish sample (p=0.030).
GABRG2							
rs210991	Dick <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with age at first drunkenness (p=0.025).
rs211015	Dick <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with age of onset of regular drinking (p=0.026).
rs279863	Enoch <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=858 (males=678)	Plains American and Finnish Caucasians	Alcohol dependence and abuse: DSM-III-R criteria	Significantly associated with alcohol use disorder in the Finish sample (p=0.021).
GABRG3							
rs140679	Dick <i>et al.</i>	2004	FBAS	n=3536 (489 nuclear families)	European-American	Alcohol dependence: SSADDA	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.01).
rs2303879	Dick <i>et al.</i>	2004	FBAS	n=3536 (489 nuclear families)	European-American	Alcohol dependence: SSADDA	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.02).
rs3097490	Dick <i>et al.</i>	2004	FBAS	n=3536 (489 nuclear families)	European-American	Alcohol dependence: SSADDA	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.02).
rs3097493	Dick <i>et al.</i>	2004	FBAS	n=3536 (489 nuclear families)	European-American	Alcohol dependence: SSADDA	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.02).
rs3101636	Dick <i>et al.</i>	2004	FBAS	n=3536 (489 nuclear families)	European-American	Alcohol dependence: SSADDA	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.02).
rs3101637	Dick <i>et al.</i>	2004	FBAS	n=3536 (489 nuclear families)	European-American	Alcohol dependence: SSADDA	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.04).
rs3101639	Dick <i>et al.</i>	2004	FBAS	n=3536 (489 nuclear families)	European-American	Alcohol dependence: SSADDA	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.02).

GABRR1							
rs1186903	Xuei <i>et al.</i>	2010	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with early age of onset of alcohol dependence (defined as meeting DSM-IV criteria at age ≤ 21, p=0.048)
rs17504587	Xuei <i>et al.</i>	2010	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence defined by DSM-VI criteria (p=0.04) and significantly associated with alcohol dependence COGA criteria (p=0.01)
rs368873	Xuei <i>et al.</i>	2010	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with early age of onset of alcohol dependence (defined as meeting DSM-IV criteria at age ≤ 21, p=0.03)
rs3734201	Xuei <i>et al.</i>	2010	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with early age of onset of alcohol dependence (defined as meeting DSM-IV criteria at age ≤ 21, p=0.04)
rs416115	Xuei <i>et al.</i>	2010	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with early age of onset of alcohol dependence (defined as meeting DSM-IV criteria at age ≤ 21, p=0.014)
rs914479	Xuei <i>et al.</i>	2010	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with early age of onset of alcohol dependence (defined as meeting DSM-IV criteria at age ≤ 21, p=0.028) and also significantly associated with COGA criteria for alcohol dependence (p=0.04).
GABRR2							
rs10944441	Xuei <i>et al.</i>	2010	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with early age of onset of alcohol dependence (defined as meeting DSM-IV criteria at age ≤ 21, p=0.012) COGA and criteria for alcohol dependence (p=0.005).
rs13211104	Xuei <i>et al.</i>	2010	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with COGA criteria for alcohol dependence (p=0.03).
rs2064831	Xuei <i>et al.</i>	2010	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with early age of onset of alcohol dependence (defined as meeting DSM-IV criteria at age ≤ 21, p=0.01) and with COGA criteria for alcohol dependence (p=0.009)
rs2236204	Xuei <i>et al.</i>	2010	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with early age of onset of alcohol dependence (defined as meeting DSM-IV criteria at age ≤ 21) (p=0.015) and with COGA criteria for alcohol dependence (p=0.006).
rs2325202	Xuei <i>et al.</i>	2010	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with early age of onset of alcohol dependence (defined as meeting DSM-IV criteria at age ≤ 21, p=0.04)
rs282116	Xuei <i>et al.</i>	2010	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with early age of onset of alcohol dependence (defined as meeting DSM-IV criteria at age ≤ 21, p=0.0017)

rs282121	Xuei <i>et al.</i>	2010	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence defined by DSM-VI criteria (p=0.025), with COGA criteria for alcohol dependence (p=0.05).
rs282129	Xuei <i>et al.</i>	2010	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with COGA criteria for alcohol dependence (p=0.02).
rs6942204	Xuei <i>et al.</i>	2010	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence defined by DSM-VI criteria (p=0.04), with early age of onset of alcohol dependence (defined as meeting DSM-IV criteria at age \leq 21, p=0.005) and with COGA criteria for alcohol dependence (p=0.016)
rs7742664	Xuei <i>et al.</i>	2010	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with early age of onset of alcohol dependence (defined as meeting DSM-IV criteria at age \leq 21, p=0.03)
rs7764923	Xuei <i>et al.</i>	2010	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with early age of onset of alcohol dependence (defined as meeting DSM-IV criteria at age \leq 21, p=0.02) and with COGA criteria for alcohol dependence (p=0.007)
rs9294432	Xuei <i>et al.</i>	2010	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with COGA criteria for alcohol dependence (p=0.04)
rs9451191	Xuei <i>et al.</i>	2010	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence defined by DSM-VI criteria (p=0.021).
GAD1							
rs10439259	Loh <i>et al.</i>	2006	CGAS	n=286 males	Han Taiwanese	Alcohol dependence: DSM-III-R criteria for alcohol use disorder	Genotype (p=0.004) and allele (p=0.009) distribution was significantly different between alcohol dependent subjects and controls.
rs11542313	Terranova <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=283 males .	Caucasians (Italians)	Alcohol dependence: DSM- IV- TR criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.003).
rs2241165	Tabakoff <i>et al.</i>	2009	GWAS	n=522 males	Caucasians	Alcohol dependence: AUDADIS, DSM-IV and ICD-10 criteria of alcohol abuse, dependence and withdrawal syndromes	Significantly associated with alcohol consumption (p=0.0001).
rs2270335	Loh <i>et al.</i>	2006	CGAS	n=286 males	Han Taiwanese	Alcohol dependence: DSM-III-R criteria for alcohol use disorder	Genotype (p=0.015) and allele (p=0.009) distribution was significantly different between alcohol dependent subjects and controls.
rs3749034	Loh <i>et al.</i>	2006	CGAS	n=286 males	Han Taiwanese	Alcohol dependence: DSM-III-R criteria for alcohol use disorder	Genotype (p=0.000) and allele (p=0.001) distribution was significantly different between alcohol dependent subjects and controls.
rs701492	Loh <i>et al.</i>	2006	CGAS	n=286 males	Han Taiwanese	Alcohol dependence: DSM-III-R criteria for alcohol use disorder	Genotype (p=0.012) distribution was significantly different between alcohol dependent subjects and controls.

	rs7578661	Tabakoff <i>et al.</i>	2009	GWAS	n=522 males	Caucasians	Alcohol dependence: AUDADIS, DSM-IV and ICD-10 criteria of alcohol abuse, dependence and withdrawal syndromes	Significantly associated with alcohol consumption ($p<0.0001$).
	rs769390	Tabakoff <i>et al.</i>	2009	GWAS	n=522 males	Caucasians	Alcohol dependence: AUDADIS, DSM-IV and ICD-10 criteria of alcohol abuse, dependence and withdrawal syndromes	Significantly associated with alcohol consumption ($p<0.0001$).
	rs769407	Loh <i>et al.</i>	2006	CGAS	n=286 males	Han Taiwanese	Alcohol dependence: DSM-III-R criteria for alcohol use disorder	Genotype distribution was significantly different between alcohol dependent subjects and controls ($p=0.015$).
	rs769407	Loh <i>et al.</i>	2006	CGAS	n=286 males	Han Taiwanese	Alcohol dependence: DSM-III-R criteria for alcohol use disorder	Genotype distribution was significantly different between alcohol dependent subjects and controls ($p=0.031$).
GAL3ST4								
	rs3823646	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence ($p=0.0441$).
	rs13273672	Treutlein <i>et al.</i>	2009	GWAS	n=1834 for GWAS, n=2020 males for follow-up	German	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the GWAS ($p=2.18 \times 10^{-3}$), the follow-up study ($p=3.16 \times 10^{-2}$) and in the pooled sample ($p=4.75 \times 10^{-4}$).
	rs6601604	Karpyak <i>et al.</i>	2012a	CGAS	n=2064 (aprox 58% males)	White non Hispanics	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Nominally associated with alcohol dependence ($p=0.044$)
	rs10112596	Karpyak <i>et al.</i>	2012a	CGAS	n=2064 (aprox 58% males)	White non Hispanics	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Nominally associated with alcohol dependence ($p=0.018$).
	rs12550668	Karpyak <i>et al.</i>	2012a	CGAS	n=2064 (aprox 58% males)	White non Hispanics	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Nominally associated with alcohol dependence ($p=0.049$)
	rs804283	Karpyak <i>et al.</i>	2012a	CGAS	n=2064 (aprox 58% males)	White non Hispanics	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Nominally associated with alcohol dependence ($p=0.044$).
	rs809204	Karpyak <i>et al.</i>	2012a	CGAS	n=2064 (aprox 58% males)	White non Hispanics	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Nominally associated with alcohol dependence ($p=0.027$).
GLRB								

rs10517662	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0133).
GLT25D2							
rs6424922	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0113).
GPR97							
rs727216	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated in the COGA study group with alcohol dependence (p=0.004).
GRIA3							
rs12557782	Karpyak <i>et al.</i>	2012b	GWAS	n=3709	European-American	Alcohol dependence: SSAGA	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.00504).
rs2157271	Karpyak <i>et al.</i>	2012b	GWAS	n=3709	European-American	Alcohol dependence: SSAGA	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.00626).
rs4825849	Karpyak <i>et al.</i>	2012b	GWAS	n=3709	European-American	Alcohol dependence: SSAGA	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.00645).
rs6608062	Karpyak <i>et al.</i>	2012b	GWAS	n=3709	European-American	Alcohol dependence: SSAGA	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.00526).
rs7058062	Karpyak <i>et al.</i>	2012b	GWAS	n=3709	European-American	Alcohol dependence: SSAGA	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.00424).
rs7058099	Karpyak <i>et al.</i>	2012b	GWAS	n=3709	European-American	Alcohol dependence: SSAGA	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.00451).
rs983007	Karpyak <i>et al.</i>	2012b	GWAS	n=3709	European-American	Alcohol dependence: SSAGA	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.00503).
rs989638	Karpyak <i>et al.</i>	2012b	GWAS	n=3709	European-American	Alcohol dependence: SSAGA	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.00810).

GRIA4						
rs2508467	Karpyak <i>et al.</i>	2012b	GWAS	n=3709	European-American	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.00276).
GRIK1						
rs2186305	Kranzler <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=1564 (males=962)	Caucasians and European-American	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.024)
rs2832387	Kranzler <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=1564 (males=962)	Caucasians and European-American	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.012)
rs2832407	Kranzler <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=1564 (males=962)	Caucasians and European-American	Significantly association with alcohol dependence (p=0.009)
GRIN1						
G2108A	Wernicke <i>et al.</i>	2003	CGAS, FBAS	n= 702 (men= 486)	Caucasians (German)	The A allele was significantly more frequent in alcohol dependent subjects than in control subjects (p=0.008). Alcoholic individuals with the AA genotype consumed significantly less ethanol/day than the G allele carriers (p=0.046).
GRIN2A						
rs1544604	Karpyak <i>et al.</i>	2012b	GWAS	n=3709	European-American	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.00732).
rs16966381	Karpyak <i>et al.</i>	2012b	GWAS	n=3709	European-American	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.00650).
rs1833161	Karpyak <i>et al.</i>	2012b	GWAS	n=3709	European-American	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.00692).
rs2072450	Schumann <i>et al.</i>	2008	CGAS, FBAS	n=2892 individuals and n=144 trios (males=aprox. 62%)	Mostly Caucasians (German)	In the joint sample of sample 1 and 2, the CC allele was significantly associated with early age of onset (<25, p=0.001) and maximum number of drinks (p=0.001). In the adolescent sample, the C allele was significantly associated with lifetime prevalence of drunkenness (p=0.04) and maximal amount of drinks per occasion (p=0.02).
rs2077923	Karpyak <i>et al.</i>	2012b	GWAS	n=3709	European-American	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.00340).

rs6497523	Karpyak <i>et al.</i>	2012b	GWAS	n=3709	European-American	Alcohol dependence: SSAGA	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.00449).
rs7201930	Karpyak <i>et al.</i>	2012b	GWAS	n=3709	European-American	Alcohol dependence: SSAGA	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.00615).
rs7204266	Karpyak <i>et al.</i>	2012b	GWAS	n=3709	European-American	Alcohol dependence: SSAGA	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.00672).
rs8050843	Karpyak <i>et al.</i>	2012b	GWAS	n=3709	European-American	Alcohol dependence. SSAGA	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.00287).
rs9933832	Karpyak <i>et al.</i>	2012b	GWAS	n=3709	European-American	Alcohol dependence. SSAGA	Nominally significant associated with alcohol dependence (p=0.00397).
GRIN2B							
C2664T	Wernicke <i>et al.</i>	2003	CGAS, FBAS	n= 702 (men= 486)	Caucasians (German)	Alcohol dependence: ICD-10, CIDI and the Clinical Institute of Withdrawal Assessment scale.	Cloninger type 2 alcohol-dependent patients carried the T allele less frequent than control subjects (p=0.015). Moreover, alcohol-dependent patients with early onset alcoholism individuals carried less frequently the T allele (p=0.042).
rs1806201	Kim <i>et al.</i>	2006	CGAS	n=395 males	Koreans	Alcohol dependence. DSM-IV	Genotype frequencies were nominally significant different between alcohol dependent subjects and controls (p=0.00429)
rs2300238	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0091).
rs220573	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0256).
rs2268122	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0292).

rs2284416	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.037).
GRIN2C							
rs11652088	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.00044) and early onset alcoholism (OR=0.7 p=0.0013) in the EA sample.
GRM5							
rs6483362	Bierut <i>et al.</i>	2010	GWAS	n=3829 for GWAS, n=258 families and n=1845 individuals for follow-up analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=4.5x10 ⁻⁶)
GRM8							
rs10256873	Chen <i>et al.</i>	2009	FBAT	n=1049	Caucasians.	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV, ICD-10 criteria for alcohol dependence and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with DSM-IV criteria for alcohol dependence (p=0.03838).
rs10487457	Chen <i>et al.</i>	2009	FBAT	n=1049	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV, ICD-10 criteria for alcohol dependence and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with ICD-10 criteria for alcohol dependence (p=0.03734)
rs10487459	Chen <i>et al.</i>	2009	FBAT	n=1049	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV, ICD-10 criteria for alcohol dependence and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with ICD-10 criteria for alcohol dependence (p=0.04096)
rs1361991	Chen <i>et al.</i>	2009	FBAT	n=1049	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV, ICD-10 criteria for alcohol dependence and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with DSM-IV criteria (p=0.0174) and ICD-10 criteria (p=0.032229) for alcohol dependence
rs1361995	Chen <i>et al.</i>	2009	FBAT	n=1049	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV, ICD-10 criteria for alcohol dependence and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with ICD-10 criteria for alcohol dependence (p=0.03678)
rs2299498	Chen <i>et al.</i>	2009	FBAT	n=1049	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV, ICD-10 criteria for alcohol dependence and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with DSM-IV criteria (p=0.02424) and ICD-10 criteria for alcohol dependence (p=0.04608).
GRAMD3							

rs4388209	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.00047) and early onset alcoholism (OR=0.7; p=0.0011) in the EA sample.
HECTD4							
rs2074356	Baik et al.	2011	GWAS	n=1721 males	Koreans	Alcohol consumption: AUDIT	Significantly associated with heavy drinking (p=9.5*e ⁻⁵⁹)
rs11066280	Yang et al.	2013	GWAS	GWAS 1: n=3990; GWAS 2: n=1020	Han Chinese	Drinking behavior and daily alcohol intake: Drinking questionnaire	Significantly associated with drinking (vs. Non-drinking) (p=3.26*e ⁻²¹⁵) and daily alcohol intake among drinkers p=4.01*e ⁻²¹).
HERC1							
rs10152453	Agrawal et al.	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0497).
HEART3							
rs2884045	Wang et al.	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=2.14x10 ⁻⁴)
HTR1A							
1019C/G	Lee et al.	2009a	CGAS	n=173 males	Koreans	Alcohol dependence and alcohol withdrawals symptoms. DSM-IV criteria for alcohol dependence and CIWA-Ar.	The CC genotype frequency was significant higher in alcohol dependent subjects in comparison to controls (p=0.025). The average CIWA-AR scale score for all withdrawal symptoms was higher in G allele carriers than in CC carriers alcohol dependent subjects (p=0.008).
rs7445832	Zuo et al.	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European- American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=2.8*10 ⁻⁷), reaching genome-wide significance.
rs4700575	Zuo et al.	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European- American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=3.8*10 ⁻⁶), reaching genome-wide significance.
rs2169520	Zuo et al.	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European- American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=4.0*10 ⁻⁶), reaching genome-wide significance.
HTR1B							

rs6296	Fehr <i>et al.</i>	2000	CGAS	n=209 (males=158)	Caucasians (German)	Alcohol dependence: DSM-IV criteria and TCI	The frequency of the G allele was significantly higher in alcohol dependent participants compared to control subjects (p=0.04).
rs130058	Cao <i>et al.</i>	2011	CGAS	n=278 males.	Han Chinese	Alcohol dependence. SSAGA and MAST	Significant differences of genotype distribution (p=0.007) and allele frequencies (p=0.002) were found in alcohol dependent subjects with controls. This association with alcohol dependence became stronger if patients were selected for early age of onset (p<0.001), so that the age of onset of alcohol was significantly lower in T allele carrier (p<0.05).
	Sun <i>et al.</i>	2002	AS	n=307 males	Taiwanese Han	Alcohol dependence: DSM-III-R criteria	Significantly associated with alcohol dependence at genotype and allele level (p<0.01).
rs130060	Chen <i>et al.</i>	2011	CGAS	n=1105	Ireland and Northern Ireland	Alcohol dependence: SSAGA, AEQ, maximum drinking within 24 hours, AD symptom severity, and progression of alcohol use problems	Significantly associated with early onset alcoholism (p=0.01)
rs11568817	Contini <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=373 (males only)	Brazilians	Alcohol dependence: DSM-IV criteria, SSAGA	Significantly associated with alcohol dependence (p<0.0001) being the G allele frequency higher in alcoholics.
HTR2A							
rs7997012	Lee <i>et al.</i>	2009a	CGAS	n=173 males	Koreans	Alcohol dependence and alcohol withdrawals symptoms. DSM-IV criteria for alcohol dependence and CIWA-Ar.	Significant genotype and allele distribution difference between alcohol dependence and controls (p=0.001).
rs6313	Wrzosek <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=230 (males=168)	Caucasians	Alcohol dependence. MAST	The C allele and CC genotype frequency were significantly higher in alcohol dependent participants than in controls (allele p=0.025 and OR=1.56 and genotype p=0.014). Moreover, patients with the C allele has a significantly lower age of onset of problem drinking than subjects with at least one T allele (p=0.018).
HTR3A							
rs2276302	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during heaviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0437).
HTR3B							
rs1176744	Enoch <i>et al.</i>	2011	CGAS	n=547 males	AA	Alcohol dependence: DSM-IV	The Ser allele was significantly associated with alcohol dependence (p=0.012).
HTR7							
rs7916403	Zlotjuro <i>et al.</i>	2011	GWAS, FBAS	n=2980	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV criteria for alcohol dependence.	The G allele increases significantly the risk for alcohol dependence (p=0.008).

IGFBP1						
rs2854843	Kendler <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=3169 (EA n=2357 ; AA n=812)	European-American and African-American	Symptoms of alcohol dependence: CIDI-SF Significantly associated with alcohol dependence symptoms ($p=0.0363$)
IL-10						
rs1800896	Marcos <i>et al.</i>	2008	CGAS	n=357 males	Caucasians (Spanish)	Alcohol dependence and alcoholic liver disease: DSM-IV criteria for alcohol dependence and abuse The frequency of A allele carriers was significantly higher in alcoholics than in controls ($p=0.039$).
IL-1A						
rs1800587	Saiz <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=620 (males=385)	Caucasians (Spanish)	Alcohol dependence. DSM-IV criteria Nominally significant overrepresentation of the CT genotype in alcohol dependent subjects compared to controls ($p=0.026$).
IL-1B						
rs1143634	Pastor <i>et al.</i>	2005	CGAS	n=220 males	Spanish	Alcohol dependence/abuse: DSM-IV criteria The C allele was significantly more frequent in alcohol dependent subjects than in alcohol abuser ($p=0.006$), and the T allele was significantly more frequent in alcohol abuse than in alcohol dependent subjects ($p=0.011$).
rs16944	Pastor <i>et al.</i>	2005	CGAS	n=220 males	Spanish	Alcohol dependence/abuse: DSM-IV criteria The CC genotype ($p=0.017$) and C allele ($p=0.002$) frequency was significant higher in alcoholics
	Liu <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=219 (males=147)	Caucasians (Australian)	Alcohol dependence. Unspecified The C allele frequency ($p=0.007$) and CC genotype ($p=0.04$) is significantly higher in the alcohol dependent group.
rs1143627	Liu <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=219 (males=147)	Caucasians (Australian)	Alcohol dependence. Unspecified The T allele frequency ($p=0.0017$) and TT genotype ($p=0.049$) is significantly higher in the alcohol dependent group.
IL-8						
rs2886920	Kendler <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=3169 (EA n=2357 ; AA n=812)	European-American and African-American	Symptoms of alcohol dependence: CIDI-SF Significantly associated with alcohol dependent symptoms ($p=0.0081$)
KDM4C						
rs1407862	Wang <i>et al.</i>	2012b	GWAS	n=879 in GWAS discovery sample, n=825 in FBAS replication sample	Caucasian	Alcohol dependence with withdrawal symptoms: DSM-IV Significantly associated with alcohol withdrawal symptoms ($p=0.0008$).
rs10975990	Wang <i>et al.</i>	2012b	GWAS	n=879 in GWAS discovery sample, n=825 in FBAS replication sample	Caucasian	Alcohol dependence with withdrawal symptoms: DSM-IV Significantly associated with alcohol withdrawal symptoms ($p=0.0001$).

rs10758821	Wang et al.	2012b	GWAS	n=879 in GWAS discovery sample, n=825 in FBAS replication sample	Caucasian	Alcohol dependence with withdrawal symptoms: DSM-IV	Significantly associated with alcohol withdrawal symptoms (p=0.0003).
KCND2							
rs17142876	Zuo et al.	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=5.6*10 ⁻⁶)
rs728115	Zuo et al.	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=5.6*10 ⁻⁶)
KCNI6							
rs2836016	Clarke et al.	2011	CGAS	n=2355	German	Alcohol dependence: DSM-IV criteria, AUDIT	Significantly associated with alcoholism, with the G allele being the risk allele (OR=1.2; p=0.01)
rs2836048	Clarke et al.	2011	CGAS	n=2355	German	Alcohol dependence: DSM-IV criteria, AUDIT	Nominally significant associated with alcoholism (p=0.02)
rs2836049	Clarke et al.	2011	CGAS	n=2355	German	Alcohol dependence: DSM-IV criteria, AUDIT	Nominally significant associated with alcoholism (p=0.05)
KCNI10							
rs1053074	Namkung et al.	2005	GWAS	n=1614	European-American	Alcohol dependence, COGA criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0055)
rs10594	Namkung et al.	2005	GWAS	n=1614	European-American	Alcohol dependence, COGA criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0055)
KCNI1A1							
rs12219105	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence, DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.6; p=0.00015) and early onset alcoholism (OR=0.6; p=0.000097) in the EA sample.
rs717207	Kendler et al.	2011	GWAS	n=3169 (EA n=2357; AA n=812)	European-American and African-American	Symptoms of alcohol dependence: CIDI-SF	Significantly associated with alcohol dependence symptoms (p=0.0166)
KCNI2							
rs2416371	Wang et al.	2012b	GWAS	n=879 in GWAS discovery sample, n=825 in FBAS replication sample	Caucasian	Alcohol dependence with withdrawal symptoms: DSM-IV	Significantly associated with alcohol withdrawal symptoms (p=0.0001).

KCNQ5	rs4705665	Wang et al.	2012b	GWAS	n=879 in GWAS discovery sample, n=825 in FBAS replication sample	Caucasian	Alcohol dependence with withdrawal symptoms: DSM-IV	Significantly associated with alcohol withdrawal symptoms (p=0.0003).
	rs3799285	Kendler et al.	2011	GWAS	n=3169 (EA n=2357; AA n=812)	European-American and African-American	Symptoms of alcohol dependence: CIDI-SF	Significantly associated, after experiment-wise Bonferroni-like correction, with alcohol dependence symptoms (p=0.0002)
KIAA0040	rs1057239	Zuo et al.	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=2.8*10 ⁻⁷), reaching genome-wide significance.
	rs1894709	Zuo et al.	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=3.9*10 ⁻⁷), reaching genome-wide significance.
	rs6701037	Zuo et al.	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=1.3*10 ⁻⁶)
	rs6425323	Zuo et al.	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=1.9*10 ⁻⁶)
	rs1057302	Zuo et al.	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=2.5*10 ⁻⁶)
KIAA1407	rs3903132	Wang et al.	2012b	GWAS	n=879 in GWAS discovery sample, n=825 in FBAS replication sample	Caucasian	Alcohol dependence with withdrawal symptoms: DSM-IV	Significantly associated with alcohol withdrawal symptoms (p=0.0001).
	rs324556	Wang et al.	2012b	GWAS	n=879 in GWAS discovery sample, n=825 in FBAS replication sample	Caucasian	Alcohol dependence with withdrawal symptoms: DSM-IV	Significantly associated with alcohol withdrawal symptoms (p=0.0005).
KIAA0789	rs1896086	Zuo et al.	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=5.4*10 ⁻⁶)
	rs7971309	Zuo et al.	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=5.5*10 ⁻⁶)

KIF6	rs4236064	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: Nominally associated with alcohol dependence diagnosis ($p=4.1 \times 10^{-5}$) modified version of SSAGA
	KLHDC5						
KRIT1	rs7311374	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; $p=0.00039$) and early onset alcoholism (OR=0.7; $p=0.0054$) in the EA sample.
	rs2040499	Kendler <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=3169 (EA n=2357 ; AA n=812)	European-American and African-American	Significantly associated with alcohol dependence symptoms ($p=0.0018$)
LHFPL3	rs4730025	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Significantly associated with alcohol dependence ($p=0.0387$).
	rs272411	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Significantly associated in the COGA study group with alcohol dependence ($p=0.000126$).
LUZP2	rs6818421	Frank <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=3501 males	Germans	Significantly associated with alcohol dependence ($p=0.00000461$).
	rs7694974	Frank <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=3501 males	Germans	Significantly associated with alcohol dependence ($p=0.00000440$).
MAOA	rs10834476	Wang <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=879 in GWAS discovery sample, n=825 in FBAS replication sample	Caucasian	Significantly associated with alcohol with drawal symptoms ($p=0.0008$).
	rs979606	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Significantly associated in the COGA study group with alcohol dependence ($p=0.000109$).

	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS; CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence ($p=4.14 \times 10^{-4}$)
MAPK1							
	rs9607272	Tabakoff <i>et al.</i>	2009	GWAS	n=522 males	Caucasians	Alcohol Dependence. AUDADIS, DSM-IV and ICD-10 criteria of alcohol abuse, dependence and withdrawal syndromes
MAPK14							Significantly associated with alcohol consumption ($p<0.0001$).
	rs851011	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during heaviest use.
MAPK3							Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption ($p=0.0129$).
	rs7698	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during heaviest use.
METTL4							Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption ($p=0.0312$).
	rs298998	Kalsi <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=1978	Irish, UK and others of European descent	Nominally significant associated with alcohol dependence in the IASPSAD sample ($p=0.015$).
METTL5							
	rs3769769	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: Nominally associated with alcohol dependence diagnosis ($p=9.8 \times 10^{-6}$). modified version of SSAGA
MGLL							
	rs11716997	Kendler <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=3169 (EA n=2357 ; AA n=812)	European-American and African-American	Symptoms of alcohol dependence: CIDI-SF
MMP9							Significantly associated with alcohol dependence symptoms ($p=0.0012$)

rs3918242	Samochowiec <i>et al.</i>	2010	FBAS, CGAS	n= 417 (males=214)	Caucasians (Spanish)	Alcohol dependence. ICD-10 criteria for alcohol dependence, SSAGA and AUDIT	Genotype TT and T allele carriers were significantly more frequent in the alcohol dependence group than in the controls group (p=0.001).
MORC1							
rs2197741	Kendler <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=3169 (EA n=2357; AA n=812)	European-American and African-American	Symptoms of alcohol dependence: CIDI-SF	Significantly associated with alcohol dependence symptoms (p=0.006)
MPDZ							
rs13297480	Karpyak <i>et al.</i>	2009	CGAS	n= 184	European-American	Alcohol Dependence. DSM-IV-TR criteria for alcohol dependence, history of alcohol withdrawal with seizures, history of delirium tremens	G allele has shown to be more prevalent in alcoholics without history of alcohol withdrawal with seizures (AWS) compared to nonalcoholic control subjects (p=0.019), or to alcoholics with history of AWS (p=0.017).
rs1389752	Tabakoff <i>et al.</i>	2009	GWAS	n=522 males	Caucasians	Alcohol Dependence. AUDADIS, DSM-IV and ICD-10 criteria of alcohol abuse, dependence and withdrawal syndromes	Significantly associated with alcohol consumption (p<0.0001).
rs7024892	Karpyak <i>et al.</i>	2009	CGAS	n= 184	European-American	Alcohol Dependence. DSM-IV-TR criteria for alcohol dependence, history of alcohol withdrawal with seizures, history of delirium tremens	G allele has shown to be significantly less prevalent in alcohol withdrawal with seizures group compared without AWS history (p=0.035).
rs10733253	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during heaviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0419).
MTFR							
rs1801133	Benyamina <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=213 (males=165)	Unspecified	Alcohol dependence. DSM-IV criteria for alcohol dependence.	The TT genotype was significant lower frequent in alcohol dependent subjects in comparison to controls. The CT+CC genotype however, was significant more frequent in alcohol dependent subjects (p=0.041).
	Lutz <i>et al.</i>	2006	CGAS	n=323 males	West Europe	Alcohol dependence, withdrawal seizure and daily amount of alcohol consumption	The T allele was significantly associated with withdrawal seizure (p=0.03).
	Saffroy <i>et al.</i>	2008	CGAS	n=335 (males=269)	Caucasians (French)	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significant increase in CC genotype frequency of and a significant decrease in TT genotype frequency in alcohol dependent subjects versus controls in the whole study group and in males only (p=0.012).
MTUS2							

rs1543660	Wang et al.	2012	GWAS	n=879 in GWAS discovery sample, n=825 in FBAS replication sample	Caucasian	Alcohol dependence with withdrawal symphthoms: DSM-IV	Significantly associated with alcohol withdrawal symphthoms (p=0.0007).
MYL2							
rs12229654	Baik <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=1721 males	Koreans	Alcohol consumption: AUDIT	Significantly associated with heavy drinking (p=4*e-35)
NON-GENIC							
rs10803574	Bierut <i>et al.</i>	2010	GWAS	n=3829 for GWAS, n=258 families and n=1845 individuals for follow-up analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=4.4x10 ⁻⁶)
rs1251207	Wang et al.	2012	GWAS	n=879 in GWAS discovery sample, n=825 in FBAS replication sample	Caucasian	Alcohol dependence with withdrawal symphthoms: DSM-IV	Significantly associated with alcohol withdrawal symphthoms (p=0.0008).
rs7161221	Wang et al.	2012b	GWAS	n=879 in GWAS discovery sample, n=825 in FBAS replication sample	Caucasian	Alcohol dependence with withdrawal symphthoms: DSM-IV	Significantly associated with alcohol withdrawal symphthoms (p=0.0004).
rs17674853	Wang et al.	2012b	GWAS	n=879 in GWAS discovery sample, n=825 in FBAS replication sample	Caucasian	Alcohol dependence with withdrawal symphthoms: DSM-IV	Significantly associated with alcohol withdrawal symphthoms (p=0.0003).
rs16827526	Wang et al.	2012b	GWAS	n=879 in GWAS discovery sample, n=825 in FBAS replication sample	Caucasian	Alcohol dependence with withdrawal symphthoms: DSM-IV	Significantly associated with alcohol withdrawal symphthoms (p=0.0007).
rs10141191	Wang et al.	2012b	GWAS	n=879 in GWAS discovery sample, n=825 in FBAS replication sample	Caucasian	Alcohol dependence with withdrawal symphthoms: DSM-IV	Significantly associated with alcohol withdrawal symphthoms (p=0.0003).
rs8126263	Wang et al.	2012b	GWAS	n=879 in GWAS discovery sample, n=825 in FBAS replication sample	Caucasian	Alcohol dependence with withdrawal symphthoms: DSM-IV	Significantly associated with alcohol withdrawal symphthoms (p=0.0001).
rs8126263	Wang et al.	2012	GWAS	n=879 in GWAS discovery sample, n=825 in FBAS replication sample	Caucasian	Alcohol dependence with withdrawal symphthoms: DSM-IV	Significantly associated with alcohol withdrawal symphthoms (p=0.0001).

rs11804222	Wang et al.	2012b	GWAS	n=879 in GWAS discovery sample, n=825 in FBAS replication sample	Caucasian	Alcohol dependence with withdrawal symptoms: DSM-IV	Significantly associated with alcohol withdrawal symptoms (p=0.0005).
rs770182	Wang et al.	2012b	GWAS	n=879 in GWAS discovery sample, n=825 in FBAS replication sample	Caucasian	Alcohol dependence with withdrawal symptoms: DSM-IV	Significantly associated with alcohol withdrawal symptoms (p=0.0001).
rs11704468	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.6; p=0.00068) and early onset alcoholism (OR=0.6; p=0.0041) in the EA sample.
rs11696193	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.000062) and early onset alcoholism (OR=0.7; p=0.00044) in the EA sample.
rs10483889	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.6; p=0.0006) and early onset alcoholism (OR=0.6; p=0.00053) in the EA sample.
rs1715167	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.00031) and early onset alcoholism (OR=0.7; p=0.0038) in the EA sample.
rs12366192	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.6; p=0.00013) and early onset alcoholism (OR=0.7; p=0.0075) in the EA sample.
rs1037260	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=2.3; p=0.000065) and early onset alcoholism (OR=1.9; p=0.0043) in the EA sample.
rs1568447	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.00071) and early onset alcoholism (OR=0.7; p=0.0026) in the EA sample.
rs1909766	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=1.6; p=0.000099) and early onset alcoholism (OR=1.6; p=0.0014) in the EA sample.

rs2583442	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.00051) and early onset alcoholism (OR=0.7; p=0.0017) in the EA sample.
rs17527069	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.00012) and early onset alcoholism (OR=0.7; p=0.00082) in the EA sample.
rs532241	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.00072) and early onset alcoholism (OR=0.7; p=0.0029) in the EA sample.
rs7245090	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.3; p=0.00013) and early onset alcoholism (OR=0.4; p=0.0026) in the EA sample.
rs7242186	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.3; p=0.00013) and early onset alcoholism (OR=0.4; p=0.0026) in the EA sample.
rs2094372	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=1.4; p=0.0011) and early onset alcoholism (OR=1.4; p=0.0019) in the EA sample.
rs17637986	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.6; p=0.000055) and early onset alcoholism (OR=0.5; p=0.000052) in the EA sample.
rs1982389	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.5; p=0.00023) and early onset alcoholism (OR=0.5; p=0.0032) in the EA sample.
rs1883339	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.5; p=0.00027) and early onset alcoholism (OR=0.5; p=0.0026) in the EA sample.
rs9327332	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=1.6; p=0.00014) and early onset alcoholism (OR=1.5; p=0.0021) in the EA sample.

rs6881283	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=1.5; p=0.000056) and early onset alcoholism (OR=1.6; p=0.00011) in the EA sample.
rs10029639	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.00031) and early onset alcoholism (OR=0.8; p=0.021) in the EA sample.
rs4384980	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.00032) and early onset alcoholism (OR=0.7; p=0.0011) in the EA sample.
rs2700667	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=1.4; p=0.0004) and early onset alcoholism (OR=1.3; p=0.0078) in the EA sample.
rs2700586	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=1.4; p=0.00035) and early onset alcoholism (OR=1.3; p=0.007) in the EA sample.
rs2200019	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=1.4; p=0.00041) and early onset alcoholism (OR=1.3; p=0.0083) in the EA sample.
rs2700648	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=1.4; p=0.00082) and early onset alcoholism (OR=1.3; p=0.012) in the EA sample.
rs16849209	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=1.4; p=0.0005) and early onset alcoholism (OR=1.4; p=0.0093) in the EA sample.
rs13410476	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.00012) and early onset alcoholism (OR=0.7; p=0.0031) in the EA sample.
rs343919	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.00015) and early onset alcoholism (OR=0.6; p=0.000008) in the EA sample.

rs6540681	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.00068) and early onset alcoholism (OR=0.7; p=0.012) in the EA sample.
rs2700648	Bierut <i>et al.</i>	2010	GWAS	n=3829 for GWAS, n=258 families and n=1845 individuals for follow-up analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=3.9x10 ⁻⁶)
rs9302534	Bierut <i>et al.</i>	2010	GWAS	n=3829 for GWAS, n=258 families and n=1845 individuals for follow-up analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=2.7x10 ⁻⁶)
rs1000579	Frank <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=3501 males	Germans	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.000000401).
rs10089021	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: modified version of SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence diagnosis (p=8.1x10 ⁻⁵)
rs10271241	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.022)
rs10487140	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0263)
rs1227519	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.042)
rs12388359	Treutlein <i>et al.</i>	2009	GWAS	n=1834 for GWAS, n=2020 males for follow- up	Germans	Alcohol Dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the GWAS (p=1.21x10 ⁻⁵), the follow-up study (p=1.25x10 ⁻²) and in the pooled sample (p=3.57 x 10 ⁻⁶).
rs12704555	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0385).
rs1322961	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=4.08x10 ⁻⁴).
rs1325020	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=9.84x10 ⁻⁵).

rs1344694	Frank <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=3501 males	Germans	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.00000459).
rs1344791	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: modified version of SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence diagnosis (p=3.4x10 ⁻⁵)
rs1363605	Bierut <i>et al.</i>	2010	GWAS	n=3829 for GWAS, n=258 families and n=1845 individuals for follow-up analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=9.6x10 ⁻⁶)
rs1372679	Frank <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=3501 males	Germans	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.00000161)
rs1372680	Frank <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=3501 males	Germans	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.00000271)
rs1381471	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: modified version of SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence diagnosis (p=3.8x10 ⁻⁵)
rs1381665	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=2.26x10 ⁻⁴)
rs1394719	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=7.45x10 ⁻⁵)
rs1395479	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=2.46x10 ⁻⁴)
rs1461728	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria.	Significantly associated in the COGA study group with alcohol dependence (p=0.00658).
rs1485004	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0201)
rs1487814	Treutlein <i>et al.</i>	2009	GWAS	n=1834 for GWAS, n=2020 males for follow-up	Germans	Alcohol Dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the GWAS (p=3.58x10 ⁻⁵), the follow-up study (p=2.48x10 ⁻²) and in the pooled sample (p=3.49 x 10 ⁻⁵).

rs1505846	Bierut <i>et al.</i>	2010	GWAS	n=3829 for GWAS, n=258 families and n=1845 individuals for follow-up analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=8.01x10 ⁻⁶)
rs1540053	McGregor <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=4597 (males=1478)	Northern Europe	Alcohol dependence. Australian modified version of the SSAGA-OZ	Allelic association with frequency of alcohol use (p=0.0049) and total alcohol intake (Quantity x Frequency, p=0.00084)
rs1541918	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: modified version of SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence diagnosis (p=1.1x10 ⁻⁶)
rs1583971	McGregor <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=4597 (males=1478)	Northern Europe	Alcohol dependence. Australian modified version of the SSAGA-OZ	Allelic association with max drinks in any day in the past 12 months (p=0.019) and total alcohol intake (p=0.0124).
rs1583973	McGregor <i>et al.</i>	2009	FBAS	n=4597 (males=1478)	Northern Europe	Alcohol dependence. Australian modified version of the SSAGA-OZ	Allelic association with max drinks in any day in the past 12 months (p=0.0091)
rs1590366	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=4.14x10 ⁻⁴)
rs1591620	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=4.8x10 ⁻⁵)
rs1596762	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=2x10 ⁻⁴)
	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated in the COGA study group with alcohol dependence (p=0.00052).
rs171953	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS, CGAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=8.65x10 ⁻⁴)
rs1721492	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0388)
rs176574	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0204)

rs1785039	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: modified version of SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence diagnosis ($p=6.1 \times 10^{-5}$)
rs17862241	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence ($p=0.028$)
rs1858823	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence ($p=0.0371$)
rs1986644	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence ($p=8.51 \times 10^{-5}$)
rs2077650	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence and personality traits. DSM-IV criteria.	Significantly associated in the COGA study group with alcohol dependence ($p=0.000141$).
rs2077650	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence ($p=3.7 \times 10^{-4}$).
rs2152989	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence ($p=2.97 \times 10^{-4}$).
rs2366517	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria.	Significantly associated in the COGA study group with alcohol dependence ($p=0.000319$).
rs2394075	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence ($p=6.61 \times 10^{-4}$)
rs2428161	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence ($p=0.0226$)
rs244465	Desrivieres <i>et al.</i>	2011b	AS	n= 4534 (males= 2151) Finns		Alcohol drinking and drunkenness.	Nominally associated with alcohol drinking ($p=0.0021$) and significant associated, surviving correction for multiple testing, with drunkenness ($p=0.0003$) in adolescent females. The minor allele A was more common along repeated alcohol drinkers than female non-drinkers.
rs2463107	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: modified version of SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence diagnosis ($p=7.3 \times 10^{-5}$)
rs265459	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria.	Significantly associated in the COGA study group with alcohol dependence ($p=0.00164$).

rs2851300	Frank <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=3501 males	Germans	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.000000104)
rs298881	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated in the COGA study group with alcohol dependence (p=0.00528).
rs36563	Treutlein <i>et al.</i>	2009	GWAS	n=1834 for GWAS, n=2020 males for follow-up	Germans	Alcohol Dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the GWAS (p=6.21x10 ⁻⁶), the follow-up study (p=3.83x10 ⁻²) and in the pooled sample (p=4.57 x 10 ⁻⁶).
rs3911770	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: modified version of SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence diagnosis (p=6.6x10 ⁻⁵)
rs41835	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0201).
rs4278097	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0385)
rs460	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0161)
rs4699748	Frank <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=3501 males	Germans	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.000000251)
rs4724793	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: modified version of SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence diagnosis (p=6.0x10 ⁻⁵)
rs567929	Covault <i>et al.</i>	2004	CGAS	n=780 (males=aprox. 70.5%)	European-American and African-American	Alcohol dependence: SSADDA	Significantly associated with alcohol dependence (p<0.03)
rs629962	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=9.25x10 ⁻⁴)
rs644361	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=1.51x10 ⁻⁴)
rs6465475	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0245)
rs656948	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: modified version of SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence diagnosis (p=3.7x10 ⁻⁵)

rs6731289	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: modified version of SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence diagnosis ($p=7.4 \times 10^{-5}$)
rs679210	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: modified version of SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence diagnosis ($p=1.1 \times 10^{-6}$)
rs701380	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence ($p=8.97 \times 10^{-4}$)
rs717809	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence ($p=6.69 \times 10^{-4}$)
rs717810	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence ($p=9.22 \times 10^{-4}$)
rs726739	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence ($p=1.55 \times 10^{-4}$)
rs729302	Treutlein <i>et al.</i>	2009	GWAS	n=1834 for GWAS, n=2020 males for follow-up	Germans	Alcohol Dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the GWAS ($p=6.19 \times 10^{-5}$), the follow-up study ($p=1.84 \times 10^{-3}$) and in the pooled sample ($p=4.02 \times 10^{-5}$)
rs742997	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence ($p=9.1 \times 10^{-5}$)
rs751871	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria and TPQ.	Significantly associated in the COGA study group with alcohol dependence ($p=0.00000059$).
rs7721468	Desrivieres <i>et al.</i>	2011b	AS	n= 4534 (males= 2151)	Finns	Alcohol drinking and drunkenness.	Nominally associated with alcohol drinking (early onset of alcohol drinking, $p=0.018$) and with drunkenness in females ($p=0.022$). The minor allele A was more common along repeated alcohol drinkers than female non-drinkers.
rs7775575	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: modified version of SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence diagnosis ($p=3.9 \times 10^{-5}$)
rs7795063	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence ($p=0.0302$)

rs788160	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: modified version of SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence diagnosis ($p=5.9 \times 10^{-5}$)
rs853184	Desrivieres <i>et al.</i>	2011b	AS	n= 4534 (males= 2151)	Finns	Alcohol drinking and drunkenness.	Nominally associated with alcohol drinking in adolescent males, and in this sense, with an earlier onset of alcohol drinking behaviour ($p=0.0391$)
rs860465	Desrivieres <i>et al.</i>	2011b	AS	n= 4534 (males= 2151)	Finns	Alcohol drinking and drunkenness.	Nominally associated with alcohol drinking in adolescent males, and in this sense, with an earlier onset of alcohol drinking behaviour ($p=0.0491$)
rs864354	Desrivieres <i>et al.</i>	2011b	AS	n= 4534 (males= 2151)	Finns	Alcohol drinking and drunkenness.	Nominally significant associated with drunkenness in adolescent females ($p=0.0348$)
rs874651	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: modified version of SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence diagnosis ($p=7.9 \times 10^{-5}$)
rs885972	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence ($p=0.0385$)
rs951837	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence ($p=2.53 \times 10^{-4}$)
rs953199	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence ($p=5.45 \times 10^{-4}$)
rs9636231	Bierut <i>et al.</i>	2010	GWAS	n=3829 for GWAS , n=258 families and n=1845 individuals for follow-up analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence ($p=9.1 \times 10^{-6}$)
rs965281	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence ($p=6.75 \times 10^{-5}$)
rs9655757	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence ($p=0.0327$)
rs970543	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria.	Significantly associated in the COGA study group with alcohol dependence ($p=0.000021$).
rs980455	Edenberg <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (DSM-IV criteria, $p=0.03$) and earlier onset alcoholism (before age 22, $p=0.02$)
rs9825310	Frank <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=3501 males	German	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence ($p=0.00000755$)

rs990324	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: modified version of SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence diagnosis ($p=2.0 \times 10^{-5}$)
rs6582086	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption ($p=0.007$).
rs2609998	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption ($p=0.009$).
rs10883533	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption ($p=0.0185$).
rs3808627	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption ($p=0.0195$).
rs806377	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption ($p=0.0215$).
rs3830064	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption ($p=0.0242$).
rs4406477	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption ($p=0.0252$).

rs255102	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during heaviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0254).
rs2416504	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during heaviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0337).
rs6414248	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during heaviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0384).
rs2427400	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during heaviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0429).
rs2220159	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during heaviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0438).
NAPI14							
rs3814964	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.000074) and early onset alcoholism (OR=0.7; p=0.00072) in the EA sample.
rs4758621	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.00037) and early onset alcoholism (OR=0.7; p=0.002) in the EA sample.
NAV2							
rs1386449	Bierut <i>et al.</i>	2010	GWAS	n=3829 for GWAS, n=258 families and n=1845 individuals for follow-up analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=7.2x10 ⁻⁶)
NCAM1							

rs646558	Yang <i>et al.</i>	2007	CGAS, FBAS	n=1220 (males=aprox. 651)	European- American	Alcohol dependence. DSM-III-R or DSM-IV criteria for alcohol dependence in the case-control sample, and the SSADDA in the family based sample.	Nominally significant associated with alcohol dependence in the case-control sample (p=0.022)
rs584427	Yang <i>et al.</i>	2007	CGAS, FBAS	n=1220 (males=aprox. 651)	European- American	Alcohol dependence. DSM-III-R or DSM-IV criteria for alcohol dependence in the case-control sample, and the SSADDA in the family based sample.	Nominally significant associated with alcohol dependence in the case-control sample (p=0.036)
NFKB1							
rs15852147	Edenberg <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=1923 (219 families)	European- American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with earlier onset alcoholism (before age 22, p=0.02)
rs1609798	Edenberg <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=1923 (219 families)	European- American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (DSM-IV criteria, p=0.05)
rs1801	Edenberg <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=1923 (219 families)	European- American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (DSM-IV criteria, p=0.03) and earlier onset alcoholism (before age 22, p=0.04)
rs230521	Edenberg <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=1923 (219 families)	European- American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (DSM-IV criteria, p=0.02) and earlier onset alcoholism (before age 22, p=0.02)
rs230529	Edenberg <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=1923 (219 families)	European- American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (DSM-IV criteria, p=0.03) and earlier onset alcoholism (before age 22, p=0.01)
rs230530	Edenberg <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=1923 (219 families)	European- American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (DSM-IV criteria, p=0.05) and earlier onset alcoholism (before age 22, p=0.01)
rs3774932	Edenberg <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=1923 (219 families)	European- American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with earlier onset alcoholism (before age 22, p=0.03)
rs3774963	Edenberg <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=1923 (219 families)	European- American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (DSM-IV criteria, p=0.01) and earlier onset alcoholism (before age 22, p=0.02)
rs3774968	Edenberg <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=1923 (219 families)	European- American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with earlier onset alcoholism (before age 22, p=0.03)
rs3817685	Edenberg <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=1923 (219 families)	European- American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (DSM-IV criteria, p=0.01) and earlier onset alcoholism (before age 22, p=0.04)
NIM1							

rs12523436	Wang <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=879 in GWAS discovery sample, n=825 in FBAS replication sample	Caucasian	Alcohol dependence with withdrawal symptoms: DSM-IV	Significantly associated with alcohol withdrawal symptoms (p=0.0003).
NKAIN2							
rs1028572	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=2.66x10 ⁻⁴)
NPY							
rs16139	Kovanen <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=1023 participants (males=825)	Finnis	Alcohol dependence, alcohol abuse. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence or abuse (p=0.038) and with alcohol dependence alone (p=0.01), with the Pro7 allele being predisposing.
	Lappalainen <i>et al.</i>	2002	CGAS	n=669	European-American	Alcohol dependence: DSM-III-R or DSM-IV criteria	The frequency of the Pro7 allele was significantly higher in alcohol-dependent individuals than in control subjects (sample 1: p=0.006; sample 2: p=0.03)
rs9785023	Francès <i>et al.</i>	2011	CGAS	n=911(males=321)	Caucasians (Spanish)	Alcohol consumption: Questionnaire on alcohol consumption during workdays and weekends, estimation of alcohol consumption in grams / day.	Within mens with high alcohol consumption (30-70g/day), carriers of AA genotype had a significantly higher alcohol intake than carriers of the G allele (p=0.02). Within womens with moderate alcohol consumption (<20g/day), carriers of the AA genotype had a significantly higher alcohol intake than G allele carrier (p=0.048).
NPY2R							
rs4333136	Wetherill <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence. SSAGA and DSM-IV criteria for alcohol dependence.	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.02).
rs4425326	Wetherill <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence. SSAGA and DSM-IV criteria for alcohol dependence.	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.03) and withdrawal severity (p=0.03).
rs6857715	Wetherill <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence. SSAGA and DSM-IV criteria for alcohol dependence	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.03), withdrawal severity (p=0.03).
NPY5R							
rs4314240	Wetherill <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence. SSAGA and DSM-IV criteria for alcohol dependence.	Significantly associated with withdrawal seizures (p=0.05)
rs4475104	Wetherill <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence. SSAGA and DSM-IV criteria for alcohol dependence.	Significantly associated with withdrawal seizures (p=0.05)
rs4632602	Wetherill <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence. SSAGA and DSM-IV criteria for alcohol dependence.	Significantly associated with withdrawal seizures (p=0.008)

rs7678265	Wetherill <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence. SSAGA and DSM-IV criteria for alcohol dependence.	Significantly associated with withdrawal seizures (p=0.02)
NR3C1							
rs10052957	Desrivieres <i>et al.</i>	2011b	AS	n= 4534 (males= 2151)	Finns	Alcohol drinking and drunkenness.	Nominally associated with alcohol drinking in adolescent males and in this sense, with an earlier onset of alcohol drinking behaviour (p=0.0344)
rs2963154	Desrivieres <i>et al.</i>	2011b	AS	n= 4534 (males= 2151)	Finns	Alcohol drinking and drunkenness.	Nominally associated with alcohol drinking in adolescent males, and in this sense, with an earlier onset of alcohol drinking behaviour (p=0.032)
rs2963156	Desrivieres <i>et al.</i>	2011b	AS	n= 4534 (males= 2151)	Finns	Alcohol drinking and drunkenness.	Nominally significant associated with drunkenness in adolescent females (p=0.0284)
rs33383	Desrivieres <i>et al.</i>	2011b	AS	n= 4534 (males= 2151)	Finns	Alcohol drinking and drunkenness.	Nominally significant associated with drunkenness in adolescent females (p=0.0314)
rs6877893	Desrivieres <i>et al.</i>	2011b	AS	n= 4534 (males= 2151)	Finns	Alcohol drinking and drunkenness.	Nominally significant associated with drunkenness in adolescent females (p=0.0376)
rs9324918	Desrivieres <i>et al.</i>	2011b	AS	n= 4534 (males= 2151)	Finns	Alcohol drinking and drunkenness.	Nominally associated with alcohol drinking in adolescent males (p=0.0159)
NRXN3							
rs8019381	Hishimoto <i>et al.</i>	2007	CGAS	n=332	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0062). The association survived correction for multiple testing
NTSR1							
rs3787535	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0263).
rs6089930	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0344).

rs3915568	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0423).	
OAS3								
rs2072134	Balk <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=1721 males	Koreans	Alcohol consumption: AUDIT	Significantly associated with heavy drinking (p=6 ^e -17)	
OPA3								
rs8111589	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=1.4; p=0.00015) and early onset alcoholism (OR=1.3; p=0.0083) in the EA sample.	
OPRD1								
rs2298896	Zhang <i>et al.</i>	2008	CGAS	n=1063 (males=73.2%)	European-American	Alcohol dependence. DSM-III-R or DSM-IV criteria for alcohol dependence.	Nominally significant genotype association with alcohol dependence (p=0.02)	
rs421300	Zhang <i>et al.</i>	2008	CGAS	n=1063 (males=73.2%)	European-American	Alcohol dependence. DSM-III-R or DSM-IV criteria for alcohol dependence.	Nominally significant genotype association with alcohol dependence (p=0.02)	
OPRK1								
rs12548098	Xuei <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.01)	
rs16918941	Xuei <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.04)	
rs6473797	Xuei <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.05)	
rs6985606	Xuei <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.007)	
rs997917	Xuei <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.03)	
OPRL1								
rs6010718	Huang <i>et al.</i>	2008	CGAS	n =757 (males n=512)	Scandinavian	Alcohol dependence. CIDI	C/C genotype and the C allele frequency was significantly associated with alcohol dependence in females (CC p=0.003; C p=0.002), and the C allele was also significantly associated with alcohol dependence in males (p= 0.004)	

OPRM 1						
rs4274224	Chen <i>et al.</i>	2011	CGAS	n=1105	Ireland and Northern Ireland	Alcohol dependence: SSAGA, AEQ, maximum drinking within 24 hours, AD symptom severity, and progression of alcohol use problems Significantly associated with late onset alcoholism (p=0.005)
rs1799971	Bart <i>et al.</i>	2005	CGAS	n= 559 (males =363)	Swedish	Alcohol Dependence. DSM-III-R criteria Significantly greater OR for alcohol dependence in 118G allele carrier (p=0.0074) and a significant association between genotypes with an 118G allele and alcoholism (p=0.0395)
	Du <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=753 (males=604)	Mexican American	Alcohol dependence or abuse. DSM-IV criteria for alcohol dependence or abuse The AA genotype was a significantly associated with maxdrinks (largest number of drinks had in a 24h period) ≥ 36 (p=0.003)
	Kim <i>et al.</i>	2004	CGAS	n=252 (males=186)	Korans	Alcohol dependence. DSM-IV criteria Within alcohol dependent subjects, individuals homozygous for the G allele drunk alcohol significantly more days per month than subjects with the heterozygous or homozygous AA genotype (p=0.014)
	Kumar <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=440 males	Indian	Alcohol dependence. ASI and DSM-IV The GG genotype was significantly more frequent in the alcoholic than in the control group (p=0.0364)
	Miranda <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=187 (males=98)	Caucasian and African-American	Alcohol use disorder and alcohol misuse. DSM-IV-TR criteria and RAPI Carriers of the G allele had more alcohol related problems (p<0.05)
	Nishizawa <i>et al.</i>	2006	CGAS	n=138 (males=73)	Japanese	Alcohol dependence: DSM-IV criteria Alcohol dependent patients showed significantly higher OR for the A/G and A/G \pm GG genotype in comparison to AA.
	Schinka <i>et al.</i>	2002	CGAS	n=476	Caucasian	The AA genotype frequency was significantly higher in in the alcohol dependence only subsample than in controls (p<0.04).
	Deb <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=135 males	Bengali-Hindu	The G allele (OR=1.62) and the AG genotypes (OR=2.64) were significantly associated with alcohol dependence .
rs1799972	Crystal <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=1478 HIV+/HIV- women	African American, Hispanic and White	Substance dependence. KMSK scale In African American subsample, the TT genotype was significantly associated with alcohol consumption (p \leq 0.03).
rs2272381	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factors score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use. Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0181).
rs495491	Zhang <i>et al.</i>	2006	CGAS	n=1114	European-American and Russians	Alcohol dependence: DSM-III-R, DSM-IV, SADS L, ICD-10 Significantly associated with alcohol dependence (p=0.005)

rs609148	Zhang <i>et al.</i>	2006	CGAS	n=1114	European-American and Russians	Alcohol dependence: DSM-III-R, DSM-IV, SADS L, ICD-10	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.002)
rs648893	Zhang <i>et al.</i>	2006	CGAS	n=1114	European-American and Russians	Alcohol dependence: DSM-III-R, DSM-IV, SADS L, ICD-10	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.001).
OSBPL5							
rs4468331	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.00069) and early onset alcoholism (OR=0.7; p=0.0051) in the EA sample.
OXTR							
rs237899	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=1.4; p=0.00022) and early onset alcoholism (OR=1.4; p=0.0011) in the EA sample.
PAPSS1							
rs9569	Kalsi <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=1978	Irish, UK and others of European descent	Alcohol dependence. DSM-IV criteria for the IASP SAD sample and DSM-IV and DSM-III-R criteria for the COGA sample.	Nominally significant associated with alcohol dependence in the IASP SAD sample (p=0.015)
PBX1							
rs2348104	Namkung <i>et al.</i>	2005	GWAS	n=1614	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.001)
rs2200797	Namkung <i>et al.</i>	2005	GWAS	n=1614	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.001)
PCNX							
rs2810114	Frank <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=3501 males	Germans	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.00000439)
PDYN							
rs10485703	Xuei <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.03)
rs10854244	Xuei <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.02)

rs1997794	Xuei <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.004)
rs2235749	Xuei <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.007)
rs6035222	Xuei <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.01)
rs6045784	Xuei <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.02)
rs6045819	Xuei <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.007)
rs6045868	Xuei <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.03)
rs910080	Xuei <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.02)
PDE4B							
rs1937443	Yu <i>et al.</i>	2008	GWAS	n=1562	European-American and African-American	Alcohol dependence or abuse: SSADDA	Significantly associated with alcohol dependence in AA (p=0.04), EA (p=0.04) and in the pooled sample (p=0.004).
PECR							
rs705648	Treutlein <i>et al.</i>	2009	GWAS	n=1834 for GWAS, n=2020 males for follow-up	German	Alcohol Dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the GWAS (p=2.68x10 ⁻⁵), the follow-up study (p=1.24x10 ⁻²) and in the pooled sample (p=1.78x10 ⁻⁵)
rs1344694	Treutlein <i>et al.</i>	2009	GWAS	n=1834 for GWAS, n=2020 males for follow-up	German	Alcohol Dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the GWAS (p=5.576x10 ⁻⁶), the follow-up study (p=3.36x10 ⁻³) and in the pooled sample (p=1.69x10 ⁻⁸).
rs7590720	Treutlein <i>et al.</i>	2009	GWAS	n=1834 for GWAS, n=2020 males for follow-up	German	Alcohol Dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the GWAS (p=5.70x10 ⁻⁶), the follow-up study (p=6.68x10 ⁻⁴) and in the pooled sample (p=9.72x10 ⁻⁹)
PFKP							
rs1053000	Kendler <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=3169 (EA n=2357; AA n=812)	European-American and African-American	Symptoms of alcohol dependence: CIDI-SF	Significantly associated with alcohol dependence symptoms (p=0.0014)

PFTK1	rs3814098	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.042)
PIK3R1	rs1043526	Desrivieres <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=145 (males=77)	Germans	Alcohol drinking. Substance use Questionnaire and Lifetime Drinking Scale.	Significant overtransmission of the G-allele in male adolescents displaying signs of alcohol misuse . Significantly associated with lifetime prevalence of drunkenness (p=0.0379) and with higher the average of alcohol drinking per occasion (p=0.0494)
	rs2302975	Desrivieres <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=145 (males=77)	Germans	Alcohol drinking. Substance use Questionnaire and Lifetime Drinking Scale.	Significant overtransmission of the G-allele in male adolescents displaying signs of alcohol misuse . Significantly associated with lifetime prevalence of drunkenness (p=0.0019) and with higher the average of alcohol drinking per occasion (p=0.002)
PILRB	rs13228694	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.042)
PITRM1	rs2279216	Kendler <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=3169 (EA n=2357; AA n=812)	European-American and African-American	Symptoms of alcohol dependence: CIDI-SF	Significantly associated, after experiment-wise Bonferroni-like correction, with alcohol dependence symptoms (p=0.0004)
PIGG	rs11730410	Kendler <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=3169 (EA n=2357; AA n=812)	European-American and African-American	Symptoms of alcohol dependence: CIDI-SF	Significantly associated, after experiment-wise Bonferroni-like correction, with alcohol dependence symptoms (p=0.0005)
PKNOX2	rs10893366	Bierut <i>et al.</i>	2010	GWAS	n=3829 for GWAS, n=258 families and n=1845 individuals for follow-up analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=1.9*10 ⁻⁷)
	rs10893365	Bierut <i>et al.</i>	2010	GWAS	n=3829 for GWAS, n=258 families and n=1845 individuals for follow-up analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=7.2x10 ⁻⁶)
	rs750338	Bierut <i>et al.</i>	2010	GWAS	n=3829 for GWAS, n=258 families and n=1845 individuals for follow-up analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=7.6x10 ⁻⁶)

	Zuo et al.	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927 ; AA n=1189)	European- American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=9.5*10 ⁻⁶)
PNLIPRP3							
	rs4751971	Zuo et al.	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927 ; AA n=1189)	European- American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=2.4*10 ⁻⁶)
PNOC							
	rs17058952	Xuei et al.	2008	FBAS	n=1923 (219 families)	European- American	Alcohol dependence: COGA criteria (DSM-III- R, DSM-IV and Feighner criteria) Nominally significant association with alcohol dependence (p=0.05)
PPARGC1A							
	rs1926278	Francès et al.	2008	CGAS	n=746 (males=303)	Caucasians (Spanish)	Alcohol consumption (non-drinkers, moderatedrinkers and alcoholic consumption). Questionnaire on alcohol consumption during weekdays (Monday-Friday) and weekends (Saturday-Sunday). The S allele was significantly associated with non-high alcohol drinking in comparison to high alcohol drinking (p=0.047), and with lower daily alcohol intake (p=0.001). Moreover, the G allele was more prevalent in consumer of 1 or more beer a day (p=0.006).
PPARα							
	rs1800206/ L162V	Francès et al.	2008	CGAS	n=746 (males=303)	Caucasian (Spanish)	Alcohol consumption (non-drinkers, moderatedrinkers and alcoholic consumption). Questionnaire on alcohol consumption during weekdays (Monday-Friday) and weekends (Saturday-Sunday). Significantly associated with alcohol drinking, with the V allele being overrepresented in alcohol consumers (p=0.007).
PPP1R1B							
	rs879606	Tabakoff et al.	2009	GWAS	n=522 males	Caucasians	Alcohol Dependence. AUDADIS, DSM-IV and ICD-10 criteria of alcohol abuse, dependence and withdrawal syndromes Significantly associated with alcohol consumption (p<0.0001)
PPP2R2B							
	rs1864982	Treutlein et al.	2009	GWAS	n=1834 for GWAS, n=2020 males for follow-up	German Germans	Significantly associated with alcohol dependence in the GWAS (p=9.71x10 ⁻⁵), the follow-up study (p=4.47x10 ⁻³) and in the pooled sample (p=3.46x10 ⁻⁶)
PREP							
	rs0046065	Namkung et al.	2005	GWAS	n=1614	European- American	Alcohol dependence. COGA criteria Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0022)

PRKCE	rs1868389	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.00023).
	rs4953268	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0346).
	rs921183	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0373).
	PRKAR2B							
PRTFDC1	rs9648946	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0346)
	rs7078551	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=1.4; p=0.00061) and early onset alcoholism (OR=1.4; p=0.0027) in the EA sample.
PSAP	rs2854992	Wang <i>et al.</i>	2012b	GWAS	n=879 in GWAS discovery sample; n=825 in FBAS replication sample	Caucasian	Alcohol dependence with withdrawal symptoms: DSM-IV	Significantly associated with alcohol withdrawal symptoms (p=0.0007).
PSG11	rs1963786	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=9.39x10 ⁻⁴)
PTK2B	T137346C	Schumann <i>et al.</i>	2003	CGAS	n= 795	Germans	Alcohol dependence: DSM-IV criteria, SSAGA, MAST and CIDI	The C allele was significantly associated to alcohol dependence (p=0.02)
	rs956152	Namkung <i>et al.</i>	2005	GWAS	n=1614	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0056)

rs1583092	Namkung <i>et al.</i>	2005	GWAS	n=1614	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0056)
rs1584233	Namkung <i>et al.</i>	2005	GWAS	n=1614	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0056)
RARB							
rs1286665	Wang <i>et al.</i>	2012b	GWAS	n=879 in GWAS discovery sample, n=825 in FBAS replication sample	Caucasian	Alcohol dependence with withdrawal symptoms. DSM-IV	Significantly associated with alcohol withdrawal symptoms (p=0.0007).
RFX4							
rs1035767	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the CCAS (p=0.01495)
rs10467028	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the CCAS (p=0.05)
rs10467029	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the CCAS (p=0.00728)
rs10507212	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the CCAS (p=0.0141)
rs10778502	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the CCAS (p=0.03634)
rs11113079	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the CCAS (p=0.0141)
rs17038571	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the CCAS (p=0.03612)
rs1882542	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated in the FBAS study group with alcohol dependence (p=0.00286),
rs1882543	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated in the CCAS study group with alcohol dependence (p=0.0141)
rs4964181	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated in the CCAS study group with alcohol dependence (p=0.0153)

rs4964483	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated in the CCAS study group with alcohol dependence (p=0.01794)
rs7309351	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated in the CCAS study group with alcohol dependence (p=0.01703)
rs752046	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated in the CCAS study group with alcohol dependence (p=0.02611)
rs9804754	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated in the CCAS study group with alcohol dependence (p=0.03514)
RGS17							
rs545323	Zhang <i>et al.</i>	2012	CGAS	n= 3237	African-American, European-American	Alcohol dependence. SSADDA	Significant associated with alcohol dependence in african-americans (p=0,01; OR: 1,96)
rs516557	Zhang <i>et al.</i>	2012	CGAS	n= 3237	African-American, European-American	Alcohol dependence. SSADDA	Significant associated with alcohol dependence in african-americans (p=0,01; OR: 1,23)
rs596359	Zhang <i>et al.</i>	2012	CGAS	n= 3237	African-American, European-American	Alcohol dependence. SSADDA	Significant associated with alcohol dependence in african-americans (p=0,005; OR: 1,29) and in european-americans (p=0,014; OR:1,27)
RPL22P19							
rs10847023	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=1.6; p=0.00023) and early onset alcoholism (OR=1.7, p=0.000084) in the EA sample.
RUNX2							
rs1321075	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: modified version of SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence diagnosis (p=9.2x10 ⁻⁵)
RYBP							
rs6802792	Zuo <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=5.5*10 ⁻⁶)
SAMD9							

	rs10953089	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.005)
	rs2157745	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.001)
SEC15L2								
	rs12471136	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=1.6; p=0.0008) and early onset alcoholism (OR= 1.6; p=0.0043) in the EA sample.
	rs298991	Kalsi <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=1978	Irish, UK and others of European descent	Alcohol dependence. DSM-IV criteria for the IASPSAD sample and DSM-IV and DSM-III-R criteria for the COGA sample.	Nominally significant associated with alcohol dependence in the IASPSAD sample (p=0.013)
	rs4834700	Kalsi <i>et al.</i>	2010	CGAS	n=1978	Irish, UK and others of European descent	Alcohol dependence. DSM-IV criteria for the IASPSAD sample and DSM-IV and DSM-III-R criteria for the COGA sample.	Nominally significant associated with alcohol dependence in the IASPSAD sample (p=0.038)
SERINC2								
	rs4949400	Zuo <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European- American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=2.3*10 ⁻⁷), reaching genome-wide significance.
	rs4949402	Zuo <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European- American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=2.6*10 ⁻⁷), reaching genome-wide significance.
	rs1039630	Zuo <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European- American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=2.6*10 ⁻⁷), reaching genome-wide significance.
	rs2275435	Zuo <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European- American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=3.0*10 ⁻⁷), reaching genome-wide significance.
	rs4478868	Zuo <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European- American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=4.4*10 ⁻⁷), reaching genome-wide significance.
	rs10914386	Zuo <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European- American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=9.0*10 ⁻⁶)

SGCG	rs4770403	Frank <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=3501 males	German	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.00000643)
SH3BP5	rs1318937	Bierut <i>et al.</i>	2010	GWAS	n=3829 for GWAS, n=258 families and n=1845 individuals for follow-up analysis	Mixed: European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=3.5×10 ⁻⁶)
SIGMAR1	T458A	Miyatake <i>et al.</i>	2004	CGAS	n=609 Males only	Japanese	Alcohol dependence: DSM-III-R criteria for alcohol dependence and antisocial personality disorder, Fmally History Research Diagnostic Criteria, the TCI, the Sensation Seeking Scale (MAC) and the Self-Rating Depression Scale (SDS)	The A-485 allele was significant more frequent in the control group than in the alcoholic group (p=0.0205)
SLC2A14	rs7965203	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.000066) and early onset alcoholism (OR=0.6 p=0.000044) in the EA sample.
	rs11612319	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=1.4; p=0.00045) and early onset alcoholism (OR=1.4 p=0.00037) in the EA sample.
SLC27A6	rs257906	Zuo <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=5.0*10 ⁻⁷)
	rs10478829	Zuo <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=5.3*10 ⁻⁷)
SLC35B4	rs2544208	Kendler <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=3169 (EA n=2357; AA n=812)	European-American and African-American	Symptoms of alcohol dependence: CIDI-SF	Significantly associated with alcohol dependence symptoms (p=0.0015)
	rs6955063	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.6; p=0.00004) and early onset alcoholism (OR=0.6 p=0.0015) in the EA sample.

SLC16A10						
rs1022092	Namkung <i>et al.</i>	2005	GWAS	n=1614	European-American	Alcohol dependence, COGA criteria Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0039)
SLC18A2						
rs363333	Schwab <i>et al.</i>	2005	FBAS	n=131 families (males = 115)	Germans and Hungarians	Alcohol dependence: DSM-IV criteria. Significantly associated with alcohol dependence in the whole sample (p=0.0066) and in males only (p=0.0035)
rs363387	Schwab <i>et al.</i>	2005	FBAS	n=131 families (males = 115)	Germans and Hungarians	Alcohol dependence: DSM-IV criteria. Significantly associated with alcohol dependence in the whole sample and in males only (p=0.0325 and p=0.0011)
rs363390	Schwab <i>et al.</i>	2005	FBAS	n=131 families (males = 115)	Germans and Hungarians	Alcohol dependence: DSM-IV criteria. Significantly associated with alcohol dependence in males only (p=0.0402)
SLC29A1						
rs45573936	Kim <i>et al.</i>	2011	CGAS	n=1083 (males=684)	European	Alcohol dependence and alcohol dependence with withdrawal seizures. Unspecified The C allele was significantly more common in alcoholics than in non-alcoholic controls and even more in alcoholics with withdrawal history (p=0.042)
SLC6A11						
rs2272399	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during heaviest use. Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0447).
SLC6A2						
rs36020	Clarke <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=2022	Caucasian (German)	Alcohol dependence. DSM-IV, CIDI Significantly associated with alcohol dependence (p≤0.007)
rs36029	Clarke <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=2022	Caucasian (German)	Alcohol dependence. DSM-IV, CIDI Significantly associated with alcohol dependence (p≤0.007)
rs187715	Clarke <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=2022	Caucasian (German)	Alcohol dependence. DSM-IV, CIDI Nominally associated with alcohol dependence (p=0.03)
SLC6A3						
rs27048	Hack <i>et al.</i>	2011	CGAS	n=1054		Alcohol dependence: DSM-IV criteria age of onset, self-rating of the effect of ethanol, max drinks in 24h, SSAGA for withdrawal and SCID for disinhibitory disorders Significantly associated with alcohol dependence (p=0.042)

rs27072	LeStrat <i>et al.</i>	2008	CGAS	n=250 (males=175)	Caucasian	Alcohol dependence with and without withdrawal induced seizure: DSM-IV and MAST	Significantly associated with withdrawal seizures (p=0.014). The association survived correction for multiple testing
	Schmid <i>et al.</i>	2009	AS	n=291 (males=135)	Germans	Alcohol consumption. SUQ, Self-rating of the Effect of Alcohol, Alcohol Timeline Followback, AUDIT.	The T allele carriers reported an earlier age at first intoxicacion and higher current alcohol consumption at age 19 years (p<0.001)
	LeStrat <i>et al.</i>	2008	CGAS	n=250 (males=175)	Caucasian	Alcohol dependence with and without withdrawal induced seizure: DSM-IV and MAST	Significantly associated with withdrawal seizures (p=0.033). The association survived correction for multiple testing
	Lind <i>et al.</i>	2009	CGAS	n=305 males	Caucasians (Finnish)	Alcohol dependence, consumption and alcohol-related problems. AUDIT	The G allele was significantly more frequent in participants with higher AUDIT scores (p=0.0004)
	Hack <i>et al.</i>	2011	CGAS	n=1054		Alcohol dependence: DSM-IV criteria age of onset, self-rating of the effect of ethanol, max drinks in 24h, SSAGA for withdrawal and SCID for disinhibitory disorders	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.00055)
rs6350	Hack <i>et al.</i>	2011	CGAS	n=1054		Alcohol dependence: DSM-IV criteria age of onset, self-rating of the effect of ethanol, max drinks in 24h, SSAGA for withdrawal and SCID for disinhibitory disorders	Significantly associated with alcohol dependence symptoms counts (p=0.0021)
	SLC6A4						
rs1042173	Seneviratne <i>et al.</i>	2009b	AS	n= 275 (males=216)	Caucasian and Hispanic	Alcohol dependence. DSM- IV criteria, AUDIT	In Caucasians, mean drinks per day differed significantly among TT, GT y GG (p=0.004). The combined mean of TG/GG carriers was significantly lower then the mean of TT carriers (p=0.003). Moreover Caucasian G allele carriers showed less intensity of drinking compared with those who were homozygous for the T allele (IC (95%): 0.879 to 4.297)
rs8118160	SLC9A8						
	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.0002) and early onset alcoholism (OR=0.7; p=0.0017) in the EA sample.
	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European-American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=1.4; p=0.00025) and early onset alcoholism (OR=1.4; p=0.0014) in the EA sample.

rs2281223	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=1.4; p=0.00022) and early onset alcoholism (OR=1.4; p=0.0014) in the EA sample.
SNCA							
rs2572324	Clarimon et al.	2007	CGAS	n=934 (males=43.2%)	Plain American Indians and Southwest american indians	Alcohol dependence and alcohol use disorder: SADS-L and DSM-III	Nominally associated with alcohol use disorder in males (p<0.005)
rs2583985	Foroud et al.	2007	FBAS	n=1923 (219 families)	European- American	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol craving (p=0.02)
rs2619364	Foroud et al.	2007	FBAS	n=1923 (219 families)	European- American	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol craving (p=0.01)
rs2736995	Foroud et al.	2007	FBAS	n=1923 (219 families)	European- American	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol craving (p=0.01)
rs2737006	Foroud et al.	2007	FBAS	n=1923 (219 families)	European- American	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol craving (p=0.02)
rs356163	Clarimon et al.	2007	CGAS	n=934 (males=43.2%)	Plain American Indians and Southwest american indians	Alcohol dependence and alcohol use disorder: SADS-L and DSM-III	Nominally associated with alcohol dependence in males (p<0.005)
rs356168	Foroud et al.	2007	FBAS	n=1923 (219 families)	European- American	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol craving (p=0.01)
rs356168	Foroud et al.	2007	FBAS	n=1923 (219 families)	European- American	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol craving (p=0.05)
rs356184	Foroud et al.	2007	FBAS	n=1923 (219 families)	European- American	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol craving (p=0.01)
rs356195	Foroud et al.	2007	FBAS	n=1923 (219 families)	European- American	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol craving (p=0.005)
SNTG1							
rs9298318	Zuo et al.	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European- American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=6.9*10 ⁻⁶)

SOCS6	rs7242186	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=1.4; p=0.00088) and early onset alcoholism (OR=1.5; p=0.0014) in the EA sample.
SPRN	rs10776687	Webb et al.	2011		n=238 sibling pairs	Caucasian, Hispanic and others	Response to alcohol: SHAS	Significantly associated with SHAS score (p=0.007)
SRD5A1	rs248793	Milivojevic et al.	2011	CGAS	n=1083	European- American	Alcohol dependence. DSM-IV, DSM-III-R, SSADDA	Allele and genotype frequency differ significantly between alcohol dependent subjects and controls (p=0.0006 and p=0.02, respectively). The C allele was significant more frequent in controls than in alcohol dependent.
SOX5	rs550338	Edenberg et al.	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.00022) and early onset alcoholism (OR=0.6; p=0.000089) in the EA sample.
STK40	rs11583322	Zuo et al.	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927 ; AA n=1189)	European- American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=4.0*10 ⁻⁷), reaching genome-wide significance
STON2	rs1003258	Wang et al.	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated in the CCAS study group with alcohol dependence (p=0.02747)
	rs1852393	Wang et al.	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated in the CCAS study group with alcohol dependence (p=0.01344)
	rs1852394	Wang et al.	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria.	Significantly associated in the CCAS study group with alcohol dependence (p=0.03117)
	rs1885603	Wang et al.	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria.	Significantly associated in the CCAS study group with alcohol dependence (p=0.01667)
	rs1885604	Wang et al.	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria.	Significantly associated in the FBAS study group with alcohol dependence (p=0.000631).

rs2081988	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria.	Significantly associated in the CCAS study group with alcohol dependence (p=0.02241)
rs4903978	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria.	Significantly associated in the CCAS study group with alcohol dependence (p=0.01395)
rs7140168	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria.	Significantly associated in the CCAS study group with alcohol dependence (p=0.03049)
SPOCK							
rs1229708	Namkung <i>et al.</i>	2005	GWAS	n=1614	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.009)
SRD5A2							
rs523349	Lenz <i>et al.</i>	2012	AS	n=118 males	Caucasian (German)	Alcohol dependence. DSM-IV and OCDS for craving	Significantly associated with alcohol craving after withdrawal (p<0.05)
SVEP1							
rs7046184	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria.	Significantly associated in the CCAS study group with alcohol dependence (p=0.01923)
rs7862982	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria.	Significantly associated in the CCAS study group with alcohol dependence (p=0.02114)
TACR1							
rs6715729	Seneviratne <i>et al.</i>	2009a	CGAS	n= 608 (males n= 323)	Caucasian	Alcohol dependence. DSM- IV criteria, AUDIT	The A allele was significantly more frequent in alcohol dependent patients than in control group (Genotype p=0.0012; Allele p=0.0006)
TACR3							
rs11722288	Foroud <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with DSM-IV criteria for alcohol dependence (p=0.04)
rs4274850	Foroud <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=1923 (219 families)	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria).	Significantly associated with DSM-IV criteria for alcohol dependence (p=0.05)
TAS2R16							

rs946664	Hinrichs <i>et al.</i>	2006	FBAS	n=262 families and n=85 additionally trios	European-American, African-American and others	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence in the pooled family sample and african-american families only (p=0.0008 and p=0.004) . Also a significant association with alcohol dependence was found when the COGA families were combined with the additionally trios (p=0.00018)
rs1003502	Wang <i>et al.</i>	2007	FBAS	n=262 families	European-American and African-American	Alcohol dependence: COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with Maxdrinks scores in African-American families (p=0.04)
TBX19							
rs0253130	Yu <i>et al.</i>	2008	GWAS	n=1562	European-American and African-American	Alcohol dependence or abuse: SSADDA	Significantly associated with alcohol dependence in AA (p=0.006), EA (p=0.04) and in the pooled sample (p=0.0008).
TCBA1							
rs0253130	Namkung <i>et al.</i>	2005	GWAS	n=1614	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.0039)
TESK2							
rs1417578	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=6.4x10 ⁻⁵)
	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria and TPQ.	Significantly associated in the FBAS study group with alcohol dependence (p=0.000389).
TH							
rs11564717	Hack <i>et al.</i>	2011	CGAS	n=1054		Alcohol dependence: DSM-IV criteria age of onset, self-rating of the effect of ethanol, max drinks in 24h,SSAGA for withdrawal and SCID for disinhibitory disorders	Significantly associated with withdrawal severity (p=0.0094)
rs6356	Celorrio <i>et al.</i>	2012	CGAS	n=322 (males= 30 %)	Caucasians	Heavy alcohol consumption. Alcohol intake ≥100 g of alcohol/day during at least the last year	The Val allele and Val/Val genotype was significantly overrepresented in the alcohol dependent patient group (p=0.025 and p=0.028, respectively).
THEMIS							
rs12661098	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria.	Significantly associated in the CCAS study group with alcohol dependence (p=0.03779)
rs12663768	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria.	Significantly associated in the CCAS study group with alcohol dependence (p=0.03224)

THSD7B	rs17055025	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria.	Significantly associated in the CCAS study group with alcohol dependence (p=0.04888)
	rs17055058	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria.	Significantly associated in the CCAS study group with alcohol dependence (p=0.02587)
	rs270015	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS, CGAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=2.61x10 ⁻⁴)
		Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria.	Significantly associated in the FBAS study group with alcohol dependence (p=0.000705)
	rs6935078	Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria.	Significantly associated in the CCAS study group with alcohol dependence (p=0.04165)
THSD7B								
TIPARP	rs1869324	Zuo <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927 ; AA n=1189)	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=9.8*10 ⁻⁶)
	rs1367311	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=2.31*10 ⁻⁵)
		Wang <i>et al.</i>	2012	FBAS, CGAS	n=3705	Caucasians	Alcohol dependence. DSM-IV criteria and TPQ.	Significantly associated in the FBAS study group with alcohol dependence (p=0.00602).
		Zhu <i>et al.</i>	2005	FABS	n= 1,294 individuals (119 families)	European-American	Alcohol dependence. COGA criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=0.000006)
	TMEM132D							
TMOD3	rs2218917	Zuo <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927 ; AA n=1189)	European-American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=1.0*10 ⁻⁵)
	rs2007335	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=8.2x10 ⁻⁵)
	rs2007355	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence (p=3.46x10 ⁻⁴)

TNXB						
rs2071293	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: modified version of SSAGA Nominally associated with alcohol dependence diagnosis (p=5.2x10 ⁻⁵)
rs7766862	Heath <i>et al.</i>	2011	GWAS	n=8754	Mostly European ancestry	Alcohol dependence, abuse and consumption: modified version of SSAGA Nominally associated with alcohol dependence diagnosis (p=3.4x10 ⁻⁵)
TPH1						
rs1800532	Chung <i>et al.</i>	2005	AS	n=182 males	Korean	Alcohol dependence. MAST and DSM-IV-TR criteria CC genotype carrier had a significant later age of onset of heavy drinking compared to AA o AC carrier (p=0.002)
T346G	Sun <i>et al.</i>	2005	CGAS	n=366 (males=224)	Taiwanese Han and Taiwanese Bunun	Alcohol dependence: DSM-III-R criteria Significantly associated with alcohol dependent at genotype and allelic level in the Bunun sample 8genotype p=0.00076; allele: p=0.0019)
TPH2						
rs1386496	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use. Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0003).
rs1843809	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use. Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0003).
rs1386488	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use. Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0031).
rs6582078	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use. Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0245).
rs2171363	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during haviest use. Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0321).

TPK1	rs1352250	Agrawal <i>et al.</i>	2011	AS	n=827 for the discovery sample and n=100 in the replication sample	American	Alcohol consumption: Alcohol consumption factor score composed of: maximum typical consumption, max drinks 24h, frequency of heavy drinking and frequency of drinking to intoxication during heaviest use.	Nominally significant associated with alcohol addiction and consumption (p=0.0457).
	rs10224675	Bierut <i>et al.</i>	2010	GWAS	n=3829 for GWAS, n=258 families and n=1845 individuals for follow-up analysis	African-American and European	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence (p=9.7x10 ⁻⁶)
TSHZ2	rs1996017	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=1.4; p=0.00046) and early onset alcoholism (OR=1.3; p=0.0045) in the EA sample.
TTC12	rs948176	Yang <i>et al.</i>	2007	CGAS, FBAS	n=1220 (males=aprox. 651)	European- American	Alcohol dependence. DSM-III-R or DSM-IV criteria for alcohol dependence in the case- control sample, and the SSADDA in the family based sample.	Nominally significant associated with alcohol dependence in the case-control sample (p=0.0095)
TUBA3C	rs10502172	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; p=0.0007) and early onset alcoholism (OR=0.7; p=0.00021) in the EA sample.
UBE2J1	rs1867248	Zuo <i>et al.</i>	2012	GWAS	n=4116 (EA n=2927; AA n=1189)	European- American and African-American	Alcohol dependence: DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence in the EA sample (p=2.6*10 ⁻⁶)
USH2A	rs12189673	Xuei <i>et al.</i>	2010	FBAS	n=1923 (219 families)	European- American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with COGA criteria for alcohol dependence (p=0.05).
	rs7760851	Xuei <i>et al.</i>	2010	FBAS	n=1923 (219 families)	European- American	Alcohol dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with COGA criteria for alcohol dependence (p=0.009)

rs532342	Wang <i>et al.</i>	2011a	FBAS	n=506 (males=348)	Caucasians	Alcohol dependence. COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Significantly associated with alcohol dependence ($p=1.07\times10^{-5}$)
WNK1							
rs7963376	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.7; $p=0.00055$) and early onset alcoholism (OR=0.8; $p=0.0087$) in the EA sample.
ZCWPW1							
rs5015755	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence ($p=0.001$)
ZNF285A							
rs2722650	Bierut <i>et al.</i>	2010	GWAS	n=3829 for GWAS , n=258 families and n=1845 individuals for follow-up analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV criteria	Significantly associated with alcohol dependence $8p=7.1\times10^{-6}$)
ZNF3							
rs7778571	Dick <i>et al.</i>	2008	FBAS	n= 1172 (males=618; 217 families)	Caucasians	Alcohol Dependence. COGA criteria (SSAGA, DSM-III-R and Feighner criteria for alcoholism)	Significantly associated with alcohol dependence ($p=0.0071$)
ZNF395							
rs351779	Xuei <i>et al.</i>	2008	FBAS	n=1923 (219 families)	European- American	Alcohol dependence: COGA criteria (DSM-III-R, DSM-IV and Feighner criteria)	Nominally significant association with alcohol dependence ($p=0.04$)
ZNF532							
rs7245090	Edenberg <i>et al.</i>	2010	GWAS FBAS	n=1399 for GWAS and n=262 for family-based association analysis	European- American and African-American	Alcohol dependence. DSM-IV and SSAGA	Nominally associated with alcohol dependence (OR=0.3; $p=0.00013$) and early onset alcoholism (OR=0.4; $p=0.0026$) in the EA sample.
ZNF699							
rs10854142	Riley <i>et al.</i>	2006	FBAS, CGAS	n=1144	Irish	Alcohol dependence. SSAGA	Significantly associated with alcohol dependence ($p=0.001$)
rs12460279	Riley <i>et al.</i>	2006	FBAS, CGAS	n=1144	Irish	Alcohol dependence. SSAGA	Significantly associated with alcohol dependence ($p=0.0019$)
rs7252865	Riley <i>et al.</i>	2006	FBAS, CGAS	n=1144	Irish	Alcohol dependence. SSAGA	Significantly associated with alcohol dependence ($p=0.003$)
rs7254880	Riley <i>et al.</i>	2006	FBAS, CGAS	n=1144	Irish	Alcohol dependence. SSAGA	Significantly associated with alcohol dependence ($p<0.000019$)

